

1/34/1 DIALOG(R)File 351:Derwent WPI (c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

007970626

WPI Acc No: 1989-235738/198933

**Prodn. of infection-resistant surfaces - by coating with antimicrobial agent in polymer dispersion or with mixt. of silver and biguanide components**

Patent Assignee: UNIV COLUMBIA NEW YORK (UYCO ); COLUMBIA UNIV (UYCO-N)

Inventor: FOX C L; MODAK S M; SAMPATH L A

Number of Countries: 014 Number of Patents: 011

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 328421	A	19890816	EP 89301349	A	19890213	198933 B
AU 8929895	A	19890817				198941
JP 2017071	A	19900122	JP 8933513	A	19890213	199009
US 5019096	A	19910528	US 88258189	A	19881014	199124
AU 9179229	A	19911003				199147
EP 328421	B1	19930414	EP 89301349	A	19890213	199315
DE 68905939	E	19930519	DE 605939	A	19890213	199321
			EP 89301349	A	19890213	
AU 636767	B	19930506	AU 9179229	A	19910621	199325
			AU 8929895	A		
JP 95090039	B2	19951004	JP 8933513	A	19890213	199544
US 5616338	A	19970401	US 88154920	A	19880211	199719
			US 88258189	A	19881014	
			US 91687844	A	19910419	
CA 1341224	C	20010501	CA 590835	A	19890213	200131

Priority Applications (No Type Date): US 88258189 A 19881014; US 88154920 A 19880211; US 91687844 A 19910419

Cited Patents: 1.Jnl.Ref; A3...9031; EP 190504; EP 207624; No-SR.Pub; US 3987797; US 4612337; WO 8602006; WO 8904674

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
EP 328421	A	E			
					Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE
EP 328421	B1	E	43	A61L-029/00	
					Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE
DE 68905939	E			A61L-029/00	Based on patent EP 328421
AU 636767	B			A61L-015/18	Div ex application AU 8929895
					Previous Publ. patent AU 9179229
JP 95090039	B2		24	A61L-015/44	Based on patent JP 2017071
US 5616338	A		20	A61F-002/02	CIP of application US 88154920
					Cont of application US 88258189
					Cont of patent US 5019096

CA 1341224 C E A61L-029/00

Abstract (Basic): EP 328421 A

(A) Prodn. of infection-resistant surfaces is effected by incorporating an antimicrobial agent in a dispersion of a biomedical polyurethane, biomedical silicone and/or biodegradable polmer in a solvent, coating the surface with the mixt., and drying the coating.

(B) Prodn. of injection-resistant medical devices is effected by applying a mixt. of Ag or an Ag salt and a biguanide to the surface of a medical device.

USE - Process (A) is applicable to surgical gloves, catheters, condoms, wound dressings or clips, orthopaedic implants, sutures, arterial grafts, hernia patches or hospital equipment such as bed pans, table tops, beds, surglcal appts. and operating room surfaces. Process



**THIS PAGE IS BLANK**

(B) is esp. applicable to rubber gloves and expanded PTFE devices, esp. vascular grafts.

Abstract (Equivalent): EP 328421 B

A method of preparing an infection-resistant surface, characterised by preparing a coating vehicle by dispersing a matrix-forming polymeric material selected from the group consisting of biomedical polyurethane, biomedical silicones, biodegradable polymers and combinations thereof, in at least one solvent therefore, incorporating an antimicrobial agent comprising a silver salt and a biguanide in the coating vehicle to form a coating composition, coating the surface with the coating composition, and drying the coating. (Dwg.0/0)

Abstract (Equivalent): US 5616338 A

A method for preparing a medical article comprising forming a layer of a polymeric material containing an anti-infective agent selected from the group consisting of a biguanide and silver sulphadiazine bulk distributed therein onto a surface of a preformed hydrophilic polymeric article.

Dwg.0/0

US 5019096 A

Prod'n. of an infection resistant material comprises incorporating an antimicrobial agent in a matrix comprising a polymeric component. The polymeric component comprises biomedical polyurethane, biomedical silicone and/or biodegradable polymer. The antimicrobial agent includes synergistically effective amts. of a Ag salt and a biguanide.

The Ag salt is pref. Ag acetate, benzoate, carborate, iodate, iodide, lactate, laurate, nitrate, oxide, palmitate, protein or sulphadiazine. The biodegradable polymer is polylactic acid. The biguanide is chlorhexidine.

USE/ADVANTAGE - Used for prodn. of catheters, gloves, contraceptives, wound dressings, drainage tubes, wound dips, implants, sutures, vascular grafts and hernia patches. The matrix provides controlled release of the antimicrobial agent to suppress infection when in contact with fluids. (23pp)d

Derwent Class: A96; B05; B07; D22; E19; E32; P32; P34

International Patent Class (Main): A61F-002/02; A61L-015/18; A61L-015/44; A61L-029/00

International Patent Class (Additional): A01N-025/00; A61F-002/06; A61F-006/04; A61F-006/06; A61L-015/03; A61L-015/16; A61L-017/00; A61L-027/00; A61L-029/08; A61L-031/00; A61L-031/08; A61L-033/00; C08L-075/04; C09D-175/04

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2005 Thomson Derwent. All rights reserved.

© 2005 Dialog, a Thomson business

**THIS PAGE IS BLANK**

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Übersetzung der  
europäischen Patentschrift

⑧7 EP 0 328 421 B1

⑩ DE 689 05 939 T 2

⑤1 Int. Cl. 5:  
A 61 L 29/00  
A 61 L 31/00  
A 61 L 27/00  
A 61 L 17/00  
A 61 L 15/16

②1	Deutsches Aktenzeichen:	689.05 939.6
⑧6	Europäisches Aktenzeichen:	89 301 349.0
⑧6	Europäischer Anmeldetag:	13. 2. 89
⑧7	Erstveröffentlichung durch das EPA:	16. 8. 89
⑧7	Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA:	14. 4. 93
④7	Veröffentlichungstag im Patentblatt:	5. 8. 93

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1

11.02.88 US 154920 14.10.88 US 258189

⑦3 Patentinhaber:

The Trustees of Columbia University, New York,  
N.Y., US

⑦4 Vertreter:

Fhr. von Pechmann, E., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Behrens, D., Dr.-Ing.; Brandes, J., Dipl.-Chem.  
Dr.rer.nat.; Goetz, R., Dipl.-Ing. Dipl.-Wirtsch.-Ing.;  
von Hellfeld, A., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte;  
Würtenberger, G., Rechtsanw., 8000 München

⑧4 Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, NL, SE

⑦2 Erfinder:

Fox, Jr., Charles L., New York, NY 10023, US;  
Modak, Shanta M., New Jersey, NJ 07661, US;  
Sampath, Lester A., New York, NY 10960, US

*A 21 note Silber*

*S 18*

*Eingetragen in 2 B*

*biol. abb. Polymer*

⑤4 Infektionsresistente Zusammensetzungen, medizinische Geräte und Oberflächen und Verfahren zur Herstellung und Gebrauch derselben.

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patentamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 689 05 939 T 2

DE 689 05 939 T 2

Diese Erfindung bezieht sich auf infektionsresistente Zusammensetzungen, medizinische Vorrichtungen und Oberflächen, und Verfahren zu deren Vorbereitung und Anwendung.

Medizinische Vorrichtungen zum internen oder externen Gebrauch bei Menschen oder Tieren können Bakterien-, Virus-, Pilzinfektionen oder andere unerwünschte Infektionen einführen. Gewisse Vorrichtungen aus dem Stand der Technik werden nach kurzer Zeit unbrauchbar und müssen ausgewechselt werden. Im Falle von Harnwegkathetern, zum Beispiel, kann wiederholter Wechsel dem Patienten starke Beschwerden verursachen und den Krankenhausaufenthalt verlängern. Im Falle von intravenösen Kathetern, die bei der Intensivpflege gebraucht werden, können die Infektionen selbst lebensbedrohend werden. Ferner besteht fortwährend die Gefahr einer Aussetzung an ansteckende Verunreinigungen durch Oberflächen, die mit den Patienten in Kontakt kommen, durch Operationshandschuhe, sowie durch andere medizinische Vorrichtungen und Apparate.

Um solche Verunreinigung zu verhindern, können medizinische Vorrichtungen mit einem antimikrobiellen Mittel behandelt werden. Bekannte Verfahren zur Vorbereitung einer infektionsresistenten medizinischen Vorrichtung sind in den US Patentschriften Nr. 3 556 874, 3 674 901, 3 695 921, 3 705 938, 3 987 797, 4 024 871, 4 318 947, 4 381 380, 4 539 234 und 4 612 143 vorgeschlagen worden.

Ferner sind antimikrobielle Zusammensetzungen, die als Beschichtungen für medizinische Vorrichtungen oder zur Bildung der medizinischen Vorrichtung selbst nützlich sind, in den US Patentschriften Nr. 3 699 956, 4 054 139, 4 592 920, 4 603 152 und 4 667 143 offenbart worden.

Solche bekannte Verfahren sind aber etwas kompliziert, oder die damit erzielten Ergebnisse sind mangelhaft. Es besteht auf dem Gebiet ein großes Bedürfnis für medizinische Vorrichtungen, die mikrobieller Infektion widerstehen können, wenn sie im Körper in dem Gebiet in dem sie angebracht werden eingesetzt werden, und diese Resistenz während der gesamten Einsatzzeit aufweisen. Zur gleichen Zeit müssen diese wünschenswerten Eigenschaften erreicht werden, ohne dagegen andere wohl erkannte wünschenswerte Eigenschaften aufzugeben. Im Falle von Kathetern, zum Beispiel, ist es wichtig, daß eine darauf befindliche Beschichtung eine Oberfläche hinterläßt, die der Einführung des Katheters den geringstmöglichen Widerstand leistet, und die keine toxische Substanz, welche möglicherweise durch den Körper resorbiert wird, freisetzt.

Ferner sind einige Anwendungen von antimikrobiellen Metalverbindungen, einschließlich Silbersalzen, in antimikrobiellen Beschichtungen für medizinische Vorrichtungen bekannt, zum Beispiel aus der EP-A-190 504. Auch sind Chlorhexidin und dessen Salze als starke Antiseptika bekannt, aber die Kombination aus Chlorhexidin mit Silbernitrat hat prophylaktische Eigenschaften in der Verbrennungstherapie bewiesen. Ferner ist bekannt, daß die Kombination aus Chlorhexidin und Sulfadiazin bei lokalen Anwendungen Synergismus gegen Stämme von Pseudomonas, Proteus und Staphylococcus aufweist, wie es in Quesnel et al, Synergism between Chlorhexidine and Sulphadiazine, Journal of Applied Bacteriology, 1978, 45, 397-405, offenbart wird.

#### Zusammenfassung der Erfindung

Es ist eine Hauptaufgabe der vorliegenden Erfindung, ein verbessertes Verfahren zur Vorbereitung

einer infektionsresistenten medizinischen Vorrichtung vorzusehen, mit der der medizinischen Vorrichtung durch eine anhaltende und gesteuerte Aktivitätsrate über einen bedeutenden Zeitraum hinweg antimikrobielle Wirksamkeit verliehen wird, ohne dadurch die Biokompatibilität der Oberfläche oder die anderen beabsichtigten Funktionen der Vorrichtung zu stören. Eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht darin, eine infektionsresistente medizinische Vorrichtung zur Verfügung zu stellen, die hervorragende antimikrobielle Eigenschaften aufweist.

Noch eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, eine antimikrobielle Zusammensetzung zur Verfügung zu stellen, die dabei nützlich ist, eine antimikrobielle Beschichtung bei medizinischen Vorrichtungen vorzusehen.

Einem ersten Aspekt der vorliegenden Erfindung gemäß wird ein Verfahren zur Vorbereitung einer infektionsresistenten Oberfläche vorgesehen, dadurch gekennzeichnet, daß

(a) eine Beschichtungsträgersubstanz vorbereitet wird, indem ein matrixbildendes polymeres Material, das aus der aus biomedizinischem Polyurethan, biomedizinischen Silikonen und biologisch abbaubaren Polymeren sowie deren Kombinationen bestehenden Gruppe gewählt wird, in mindestens einem Lösemittel für diese dispergiert wird;

(b) ein ein Silbersalz und ein Biguanid enthaltendes antimikrobielles Mittel in die Beschichtungsträgersubstanz eingemischt wird, um eine Beschichtungszusammensetzung zu bilden;

(c) die Oberfläche mit der Beschichtungszusammensetzung beschichtet wird; und

(d) die Beschichtung getrocknet wird.

Einem weiteren Aspekt der Erfindung gemäß wird ein Verfahren zur Vorbereitung einer infektionsresistenten



Oberfläche vorgesehen, dadurch gekennzeichnet, daß eine erste Beschichtungsträgersubstanz Oberfläche vorbereitet wird, indem ein biomedizinisches Polyurethan in ein dafür geeignetes Lösemittel, sowie wahlweise von 0,2 bis 2% Polymilchsäure dispergiert wird, und ein ein Silbersalz und ein Biguanid enthaltendes antimikrobielles Mittel damit vermischt wird; daß eine zweite Beschichtungsträgersubstanz vorbereitet wird, indem ein biomedizinisches Silikon in einem dafür geeigneten Lösemittel dispergiert wird, vorzugsweise bei einer Konzentration von 0,5 bis 5%; daß die besagte erste Beschichtungsträgersubstanz auf die Oberfläche aufgetragen wird und darauf eine anhaftende erste Beschichtung bildet; und daß die besagte zweite Beschichtung über die besagte erste Beschichtung aufgetragen wird, um eine zweite, an die besagte erste Beschichtung haftende Beschichtung zu bilden.

Einem weiteren Aspekt der Erfindung gemäß wird eine Beschichtungsträgersubstanz vorgesehen, die ein biomedizinisches Polyurethan in wenigstens einem dafür geeigneten Lösemittel sowie ein ein Silbersalz und ein Biguanid enthaltendes antimikrobielles Mittel umfaßt.

Einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung gemäß wird ein Verfahren zur Vorbereitung einer infektionsresistenten medizinischen Vorrichtung vorgesehen, das beinhaltet, daß eine Mischung aus Silber oder einem Silbersalz wie z.B. Silbersulfadiazin oder Silbercarbonat und einem Biguanid vorbereitet und besagte Mischung auf die Oberfläche einer medizinischen Vorrichtung aufgetragen wird.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sieht ein Verfahren zur Vorbereitung einer infektionsresistenten medizinischen Vorrichtung vor, das beinhaltet, daß eine Mischung aus (i) einer aus der aus Chlorhexidin und dessen Salze bestehenden Gruppe gewählten Substanz und

(ii) einem aus der aus Silbersulfadiazin, Silberacetat, Silberbenzoat, Silberjodat, Silberlaurat, Silberprotein, Silberchlorid, Silberpalmitat, Silberoxid, Silbercarbonat und Silbernitrat bestehenden Gruppe gewählten Silbersalz vorbereitet und die Mischung auf die Oberfläche einer medizinischen Vorrichtung aufgetragen wird.

Es wird auch ein Verfahren zur Vorbereitung einer infektionsresistenten medizinischen Vorrichtung vorgesehen, das beinhaltet, daß eine Mischung aus Chlorhexidinacetat und Silbersulfadiazin in einem Gewichtsverhältnis zwischen 1:9 und 9:1 vorbereitet und die Mischung auf die Oberfläche einer medizinischen Vorrichtung aufgetragen wird.

Andere Aspekte der Erfindung sehen ein Verfahren zur Imprägnierung von medizinischen Vorrichtungen aus Schaum-PTFE, besonders Gefäßtransplantate, vor, welche beinhalten, daß eine ein biomedizinisches Polyurethan (z.B. in einem Gehalt von 0,25-1%) und ein biologisch abbaubares Polymer, vorzugsweise Polymilchsäure (z.B. in einem Gehalt von 0,25-1%) in einem dazu geeigneten Lösemittel (z.B. 25% NEP und 75% THF), zusammen mit mindestens einem Mitglied einer aus Chlorhexidin und dessen Salzen bestehenden Gruppe (z.B. 1% Chlorhexidinacetat) und Piperacillin (z.B. 3%) als antimikrobielle Mittel enthaltende Beschichtungsträgersubstanz vorbereitet, das besagtes Transplantat unter reduziertem atmosphärischen Druck mit der Beschichtungsträgersubstanz in Kontakt bringt und das behandelte Transplantat trocknet; und ein Gefäßtransplantat aus Schaum-PTFE, bei dem ein bedeutender Anteil der Zwischenräume eine Beschichtungszusammensetzung enthält, die einen Gewichtsteil biomedizinisches Polyurethan, einen Gewichtsteil Polymilchsäure, einen Gewichtsteil

Chlorhexidinacetat und drei Gewichtsteile Piperacillin enthält.

Die Erfindung sieht ferner ein Verfahren zur Verleihung von Infektionsresistenz aus Schaum-PTFE-Materialien bestehenden medizinischen Vorrichtungen vor, das aus dem Schritt besteht, eine ein biologisch abbaubares Polymer, ein Silbersalz und ein Biguanid enthaltende Beschichtungsträgersubstanz auf die Vorrichtung aufzutragen. Die Vorrichtung kann zunächst in eine Suspension aus Silbersulfadiazid, Chlorhexidinacetat und biologisch abbaubarem Polymer in Alkohol-Tetrahydrofuran (10:90) und danach in alkoholische Silbernitratlösung getaucht werden.

#### Nähere Beschreibung der Erfindung

Oberflächen, welche die vorliegende Erfindung verkörpern können, sind im allgemeinen alle Oberflächen, die mit den Patienten in Berührung kommen oder bei der Krankenpflege wichtig sind, darunter Tischflächen, Krankenbetten und unterschiedliche medizinische Vorrichtungen. Medizinische Vorrichtungen für externe und interne Anwendung umfassen, zum Beispiel, sowohl interne als auch externe Harnwegkatheter, IV-Katheter, Kontrazeptiva wie z.B. Kondome, medizinische Handschuhe, wie z.B. Operations- und Untersuchungshandschuhe, Wundverbände, Drainageschläuche, orthopädische Implantate, Penisimplantate und andere Implantate, Wundklammern, Nahtmaterial, Leistenbruchpflaster und Arterientransplantate. Die Vorrichtungen oder Oberflächen, die hierin manchmal im allgemeinen als "Oberflächen" bezeichnet werden, können aus einer Vielfalt an natürlichen oder synthetischen Materialien hergestellt werden, wie z.B. Metalle, Kunststoffe und Polymere, und einschließlich Dacron®, Kautschuk, Latex, Kollagensubstanzen, Silikon, Polyurethan,

Polyvinylchlorid, Teflon®, Polypropylen, Polyäthylen, Poly(milchsäure), Polyglykolsäure, Baumwolle, Seide, Edelstahl, poröse Keramik und Porzellan.

#### Definitionen

Die folgenden Angaben beziehen sich auf eine Anzahl von Mikroorganismen bei der Beschreibung der Erfindung oder deren Anwendung. Wenn nichts anderes angegeben ist, sind die folgenden die allgemein anerkannten Namen der Mikroorganismen, die mit ihrer Quelle angegeben werden:

<u>Organismus</u>	<u>Quelle</u>
<u>Staphylococcus aureus</u>	klinisches Isolat - Columbia Presbyterian Hospital, New York/New York
<u>Staphylococcus epidermis</u>	klinisches Isolat - Columbia Presbyterian Hospital, New York/New York
<u>Escherichia coli</u>	klinisches Isolat - Columbia Presbyterian Hospital, New York/New York
<u>Candida albicans</u>	ATCC Nr. 11651

Es wird auch angemerkt, daß die Konzentrationen und Bereiche, die mit Prozent (%) angegeben werden, den Wert aufgrund Gewicht des Feststoffes pro Volumen des Lösemittels angeben. Als Beispiel bedeutet 1% Polyurethan in einer Beschichtungsträgersubstanz mit Tetrahydrofuran (THF) als Lösemittel 1 Gramm Polyurethan in 100 ml THF. Andererseits werden die Prozentsätze auf der Basis Vol./Vol. angegeben, wenn die relativen Anteile von zwei oder mehr Lösemitteln in einer Beschichtungsträgersubstanz angegeben werden.

### Polymeres Beschichtungsmittel

Der polymere Beschichtungsmittelbestandteil der Beschichtungsträgersubstanz der vorliegenden Erfindung wird aus der aus biomedizinischen Polyurethanen, biomedizinischen Silikonen, biologisch abbaubaren Polymeren und deren Kombinationen bestehenden Gruppe gewählt. Es ist festgestellt worden, daß diese besonderen polymeren Materialien es dem antimikrobiellen Mittel der zweiten Ausführungsform der Erfindung ermöglichen, über einen bedeutenden Zeitraum hinaus in einem aktiven Zustand auf der beschichteten medizinischen Vorrichtung erhalten und abgegeben werden, z.B. über ca. 12 bis über 21 Tage.

Die Auswahl der Beschichtungsträgersubstanz hängt von der spezifischen Zusammensetzung der Oberfläche der zu beschichtenden Vorrichtung und den gewünschten Eigenschaften ab. Zum Beispiel wird ein Katheter aus Polyurethan vorzugsweise mit einer Formulierung auf der Basis eines matrixbildenden Materials aus biomedizinischem Polyurethan beschichtet. Ein Katheter aus Silikongummi, andererseits, wird vorzugsweise mit einer Beschichtung versehen, die als matrixbildendes Material Silikongummi enthält. Es ist auch entdeckt worden, daß eine abschließende dünne Beschichtung mit einer Silikonflüssigkeit nach einer ersten Beschichtung mit biomedizinischem Polyurethan oder Silikongummi der Oberfläche Glanz und dem Katheter Schmierfähigkeit verleiht. Also können auch mehrfache Kombinationsbeschichtungen mit verbesserten Eigenschaften erreicht werden, wie im folgenden ausführlicher beschrieben wird.

Zusätzlich zur Anwendung in polymeren Beschichtungszusammensetzungen können die antimikrobiellen Zusammensetzungen dieser Erfindung auch in Pulverform auf die Oberflächen von medizinischen Vorrichtungen aufgetragen werden,

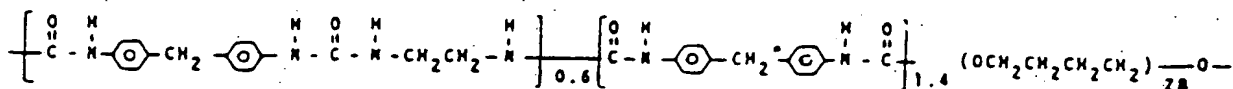
vorzugsweise unter Bedingungen, die das Pulver an der Oberfläche der Vorrichtung haften lassen. Zum Beispiel können medizinische Handschuhe, wie z.B. aus Latex, Polyurethan oder Polyvinylacetat hergestellte Operations- oder Untersuchungshandschuhe, mit einem die antimikrobielle Zusammensetzung enthaltenden Pulver beschichtet werden, wie im folgenden ausführlicher erklärt wird.

#### A. Biomedizinisches Polyurethan

Einer ersten Ausführungsform der Erfindung gemäß ist die wesentliche Komponente der Beschichtungsträgersubstanz biomedizinisches Polyurethan, da es unerwarteterweise festgestellt worden ist, daß polymere Materialien dieser Klasse es dem antimikrobiellen Mittel erlauben, über einen bedeutenden Zeitraum hinaus in einem aktiven Zustand auf der beschichteten medizinischen Vorrichtung erhalten und abgegeben zu werden, z.B. über ca. 12 bis über 21 Tage, ohne eine Änderung der Biokompatibilität, Schmierfähigkeit und Abwesenheit der Thrombogenizität der Oberfläche zu erfahren. Geeignete biomedizinische Polyurethane sind sowohl die Polyurethane auf Etherbasis als auch die Polyurethane auf Esterbasis, die auf Seite 175-177 von Controlled Release of Biologically Active Agents von Richard W. Baker, John Wiley and Sons, 1987, beschrieben werden; die Verbindungen auf Etherbasis werden bevorzugt. Eine gründliche Diskussion einer Anzahl von patentrechtlich geschützten biomedizinischen Polyurethanen ist in Polyurethanes in Medicine von Michael D. Lelah und Stuart L. Cooper, CRC Press, Inc., Fla 1986, S. 57-67 zu finden.

Im folgenden werden patentrechtlich geschützte biomedizinische Polyurethane, die der Erfindung gemäß nützlich sind, aufgeführt:

1. Biomer<sup>®</sup>, das aus 4,4-Diphenylmethan-diisozyanat (MDI) und niedermolekularen Polytetramethylenoxid (PTMO) Segmenten mit Diaminen als Kettenverlängerer besteht. Ein Vorschlag zur Grundeinheit der chemischen Struktur von Biomer<sup>®</sup> in Lösungsqualität ist:



#### HARTES SEGMENT

#### WEICHES SEGMENT

2. Acuthane<sup>®</sup> ist ein Blockkopolymer, das 10% Polymethylsiloxan und 90% Polyetherurethan enthält.

3. Pellethane<sup>®</sup> ist ein aromatisches Etherpolyurethan. Pellethane<sup>®</sup> 2363 (80AE) ist nicht vernetzt und ist in Dimethylacetamid, Tetrahydrofuran oder N-Äthylpyrrolidon leicht löslich. Der Stoff 90A derselben Serie enthält aufgrund des Überschusses an Isocyanaten, die während des Polymerisierungsverfahrens anwesend sind, Vernetzungen, und ist deswegen schwerer löslich zu machen.

4. Rimplast<sup>®</sup> ist ein Silikonurethan, das entweder mit aliphatischen oder aromatischen Ethern oder Estern von Polyurethan und einem reaktiven, hochmolekularen Silikon hergestellt ist, und ein interpenetrierendes Netzgebilde (IPN) bildet.

Wir haben festgestellt, daß die besten Ergebnisse mit Pellethane<sup>®</sup> 2363-80AE, einem in einer Reihe von thermoplastischen, segmentierten Elastomeren, die von Dow Chemical unter der Bezeichnung Pellethane<sup>®</sup> verkauft werden, erreicht wurden. Diese Materialien werden auf S. 60 von Lelah u.a., siehe oben, beschrieben. Ein weiteres geeignetes Produkt ist Biomer<sup>®</sup>, welches als eine 30 Gew.-% Lösung in N,N-Dimethylacetamid (DMAC) leicht erhältlich ist und auf S. 57-58 von Lelah u.a.,

siehe oben, beschrieben wird. Ein weiteres geeignetes Material ist Rimplast®, eine Serie von Silikone enthaltenden biomedizinischen Urethanen, die reagiert worden sind, um eine Reihe von mit interpenetrierenden Netzgebilden modifizierten Silikonen, die Polyurethane enthalten, zu bilden. Eine Beschreibung dieser Materialien ist auf S. 61-63 von Lelah u.a., siehe oben, zu finden.

Der Stand der Technik, wie z.B. die US Patentschrift 4 667 143, unterscheidet nicht zwischen den unterschiedlichen polymeren Beschichtungsmitteln. Das Patent gibt an, daß eins aus einer langen Liste von Harzen mit einer antimikrobiellen Metallverbindung gemischt werden kann, um antimikrobielle Beschichtungen auf medizinischen Vorrichtungen zur Verfügung zu stellen. Die Ausführungsbeispiele der Patentschrift verwenden entweder ABS-Polymere oder alkoxyhärtende RTV-Silikongummis. Auf ganz unerwartete Weise haben wir festgestellt, daß die spezifische Anwendung biomedizinischer Polyurethane als Beschichtungsmittel allen anderen bekannten polymeren Beschichtungsmaterialien überlegen ist. Diese Entdeckung wurde gemacht, indem zunächst die relative Löslichkeit von verschiedenen polymeren Beschichtungsmitteln in gleichen Mengen DMAC und Äthylacetat bestimmt wurde. Die Ergebnisse dieser Vorprüfung werden in Tabelle I angegeben.



TABELLE I

Löslichkeit verschiedener Polymere in Lösemittel aus  
50% DMAC + 50% Äthylacetat

1.	POLY(ÄTHYLEN)	NL
2.	POLY(METHYLMETHACRYLAT)	L
3.	POLY(ÄTHYLEN-MALEINANHYDRID)	NL
4.	POLY(CAPROLACTON)	NL
5.	POLY(VINYLLALKOHOL) MG 25.000	NL
6.	POLY-3-HYDROXYBUTYRAT 5X10 <sup>5</sup>	NL
7.	POLY(ÄTHYLENOXID) MG 4.000.000	NL
8.	POLY(BUTANDIOL-1,4-TEREPHTHALAT)	NL
9.	POLY(HEXAMETHYLENDECANDIAMID) NYLON	NL
10.	POLY(VINYLACETAT) MG 500.000	L
11.	POLY(VINYLDICHLORID-ACRYLONITRIL) 80:20	L
12.	POLY(HEXAMETHYLENSEBACAMID) NYLON	NL
13.	POLY(PROPYLEN), ISOTAKTISCH	NL
14.	POLY(ÄTHYLMETHACRYLAT)	L
15.	POLY(STYROL-MALEINANHYDRID)	L
16.	POLY(STYROLALLYLALKOHOL)	L
17.	POLYACRYLAMID	NL
18.	POLY(ISOBUTYLMETHACRYLAT)	L
19.	POLY(VINYLPYRROLIDON)	L
20.	POLY(PROPYLEN), CHLORINIERT, 65%	L
21.	POLY(N-BUTYLMETHACRYLAT- ISOBUTYLMETHACRYLAT 50:50)	L
22.	POLY(VINYLDICHLORID-VINYLACETAT)	L
23.	POLY(ACRYLSÄURE) MG 4.000.000	NL
24.	POLY(HEXAMETHYLENADIPAMID)	NL
25.	POLY(N-BUTYLMETHACRYLAT)	L
26.	POLY(CARBONAT-BISPHENOL A)	NL
27.	POLY(LAURYLACTAM)	NL
28.	POLY(CAPROLACTAM)	NL
29.	POLY(ACRYLAMID-ACRYLSÄURE NATRIUMSALZ) 70% CARBOXYL HOCHCARBOXYL MG 200.000	NL
30.	POLY(VINYLLALKOHOL) 88 MOL-% HYDROLISIERT, MG 25.000	NL
31.	POLY(ÄCETAL) HARZ	NL
32.	POLY(STYROL-ACRYLONITRIL 75:25)	L
33.	POLY(METHYLVINYLETHER/MALEINANHYDRID)	NL
34.	POLY(SULFON) HARZ	L
35.	POLY(VINYLDIFLUORID)	L
36.	POLY(TETRAFLUORÄTHYLEN)	NL
37.	POLY(VINYLDICHLORID/VINYLDICHLORID 86:12)	L
38.	POLY(VINYLBUTYRAL) MG 100.000-150.000	L
39.	POLY(p-VINYLPHENOL)	L
40.	POLY(ÄTHYLENACRYLSÄURE 92:8)	NL
41.	POLYURETHAN (DOW PELLETHANE® 2363-80AE)	L

L = LEICHT LÖSLICH

NL = NICHT LÖSLICH

Nach Ausscheidung der unlöslichen Polymere wurden Schritte vorgenommen, die löslichen Polymere, d.h. die Polymere, die in Tabelle I mit den Ziffern 2, 4, 10, 11, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 25, 32, 34, 35, 37, 38, 39 und 41 bezeichnet sind, auf Katheter zu beschichten, um festzustellen, welche von ihnen beständige, brauchbare Beschichtungen bildeten. Sowohl Harnwegkatheter als auch IV-Katheter wurden verwendet; bei dieser Prüfung war der Harnwegkatheter aus Latex und der IV-Katheter aus Pellethane® 2363, 90AE, vorstehend beschrieben.

#### Rotationsflexibilität der Polymerhauptkette

Es ist gut bekannt, daß die Löslichkeit eines Polymers ausser von dem Molekulargewicht des gelösten Stoffes auch von der Fähigkeit der Polymerhauptkette, sich um eine odere mehrere Achsen zu drehen, abhängig ist. Die Hauptkettenflexibilität von Polyurethan liegt zwischen der extremen Rotationsfreiheit, die bei den Silikongummis zu finden ist, und der Starrheit von Polystyrol. Da Polyurethan ein segmentiertes Blockkopolymer ist, das aus harten und weichen Segmenten besteht, verbindet es die Fähigkeit, bioaktive Mittel leicht aus der amorphen Phase abzugeben, mit den depotähnlichen Retardeigenschaften des harten oder kristallinen Bereichs. Intramatrixdiffusion findet wahrscheinlich statt, indem der Gehalt an bioaktivem Medikament in den weichen Bereichen sinkt, wodurch eine neigungsbezogene Strömung des gelösten Stoffes aus der kristallinen Phase in die flexibleren Bereiche, die diesen dann wiederum an die Umgebung abgeben, verursacht wird.

#### Progressive Bildung verbundener Diffusionskanäle:

Während die Moleküle des Wirkstoffes an der Oberfläche der Matrix aufgelöst werden, kann der

gelöste Stoff (Blut, Schweiß, Salzlösung, Medien, usw.) weiter in den Film eindringen, wodurch Mikrokanäle gebildet werden, die den Freigabeprozess weiter fördern. Die Porenbildung ist wahrscheinlich der Hauptkettenflexibilität des Polymers proportional, wodurch die Kanalbildungsrate mit zunehmender Kristallinität des Bereichs sinkt.

Polyurethan weist eine Wasseraufnahmefähigkeit auf, die im Durchschnitt 75- bis 100mal die von Silikon (RTV) und 25mal die von Polystyrol beträgt. Der höhere Wert für Polyurethan ist wahrscheinlich dem hydrophilen Character des weichen Segments zuzuschreiben und deutet wohl auf eine Förderung der Kanalbildung.

#### Elektrische Eigenschaften der Matrix:

Die Ladung, die ein Polymer trägt, beeinflusst die Affinität des antimikrobiellen Mittels für die Matrix. In einigen Fällen, z.B. wenn die antimikrobiellen Mittel Silber (Ag) oder Chlorhexidinacetat (CHA) mit Latex gemischt werden, ist die Bindung so stark, daß Ionen des antimikrobiellen Mittels in ihrer Fähigkeit, aus der Matrix hinaus zu diffundieren, eingeschränkt sind. Einige biomedizinische Polyurethane sind positiv geladen und reagieren deshalb nicht mit kationischen antimikrobiellen Mitteln wie Ag oder CHA, also inaktivieren sie diese. Anionische Verbindungen wie z.B. Piperacillin oder Sulfadiazin sind relativ unreaktiv und sehr löslich, also binden sie nicht an Polyurethan und werden zu einer gleichmäßigen, anhaltenden Rate freigegeben.

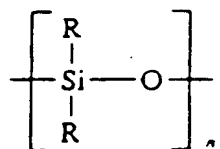
Also kann die polymere Beschichtungsmittelkomponente nicht Polyäthylenvinylacetat, Polyvinylchlorid oder Polyvinylalkohol sein, da solche Polymere unbefriedigende Ergebnisse liefern. Wie schon zuvor erwähnt, ist das Polymer erster Wahl ein

Polyesterpolyurethan und zwar, Pellathane® 2363-80AE. Es ist ferner festgestellt worden, daß der kritische Inhalt dieses Polymers im Lösemittel zwischen 1-10 Vol.-% liegen muß, bevorzugt zwischen 2-6 Vol.-% und besonders bevorzugt bei 3 Vol.-%.

#### B. Biomedizinische Silikone

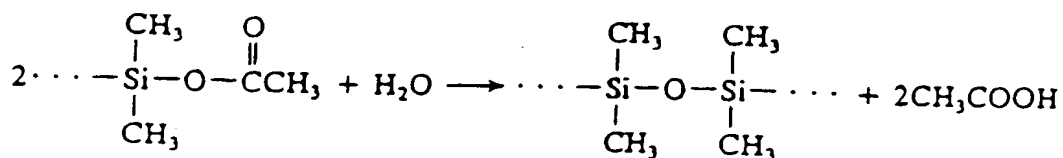
Geeignete biomedizinische Silikone umfassen die Silikongummis oder Elastomere, die auf S. 156-162 in Controlled Release of Biologically Active Agents von Richard W. Baker, John Wiley and Sons, 1987, beschrieben werden.

Silikongummis mit der allgemeinen Formel



wo R entweder ein Methyl oder ein -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Substituent ist, sind brauchbar. Genauer genommen können die im folgenden aufgeführten biomedizinischen Silikone verwendet werden:

1. Silastic® Typ A medizinischer Klebstoff, ein Polydimethylsiloxan, das von Dow Corning angeboten wird und ein Einkomponentensystem darstellt, welches bei Umgebungsraumtemperatur und -luftfeuchtigkeit aushärtet. Die Formel ist:



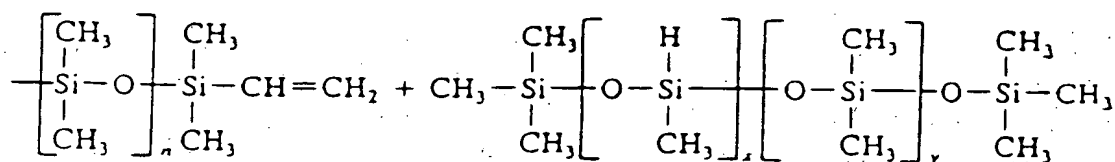
2. Andere Silastic® Produkte, die verwendet werden können, um eine Retardabgabematrix zu bilden, sind u.a.:

(a) Q72213 - eine Dispersion von Silikon in Trichloräthan, medizinische Qualität;

(b) Silastic® 360; und

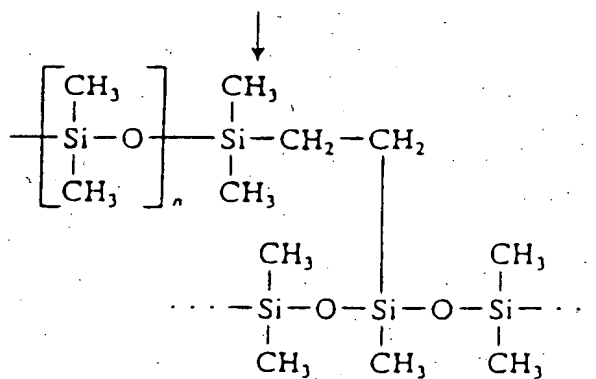
(c) MDX4-4159, ein patentrechtlich geschütztes Produkt von Dow Corning, das 50% eines aminofunktionalisierten Polydimethylsiloxan-Copolymers und 50% gemischte aliphatische und Isopropanollösemittel enthält.

3. Zweikomponenten-Silikon, mit Vinyl aushärtend - eine Dimethylsilikon-Verbindung mit einer vinylterminierten Vorpolymerkomponente wird mit der Hauptkette einer zweiten Silikonkomponente reagiert.

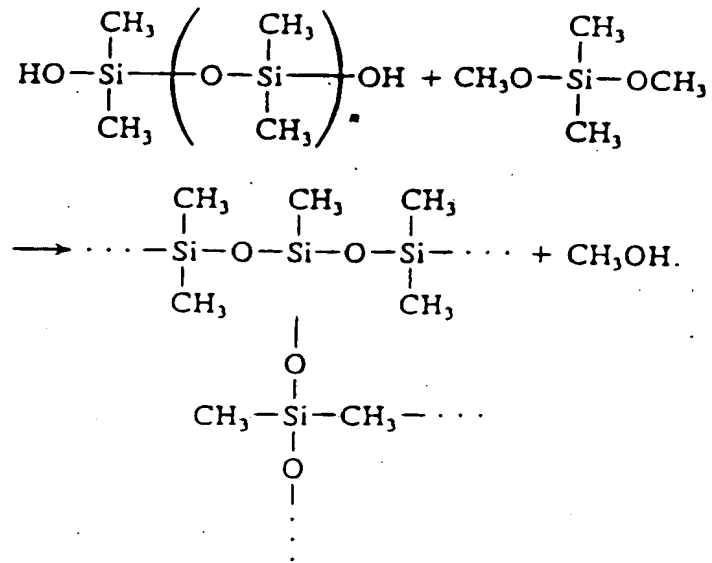


vinylterminiertes Silikon  
plus Katalysator (Vorpolymer)

Methylwasserstoffsilikon  
(Härtemittel).



4. Zweikomponenten-Silikon, aushärtend -  
 Silastic® ist ein Beispiel für ein Silikon, das durch  
 Kondensierung aushärtet, wodurch ein eine Hydroxygruppe  
 enthaltendes Vorpolymer durch Zugabe eines  
 Methoxysiloxans und eines Katalysatoren vernetzt wird.



Es wird bevorzugt, Materialien zu benutzen, die  
 bei Raumtemperatur aushärten. Es wird auch bevorzugt,  
 eine Mischung aus gleichen Teilen eines  
 Polydimethylsiloxans wie z.B. Silastic® Typ A Klebstoff  
 und einem gemischten aminofunktionalisierten  
 Polydimethylsiloxan-Copolymer wie z.B. MDX4-4159 in  
 gemischten aliphatischen und Isopropanollösemitteln  
 anzuwenden, um eine Beschichtungsoberfläche zu  
 erhalten, die eine glatte Oberfläche und eine  
 verlängerte Aktivitätsdauer aufweist.

Die Auswahl des spezifischen polymeren  
 Beschichtungsmittels, das zur Bildung der  
 Beschichtungsmatrix dient, wird von der Art der  
 Oberfläche, auf welche die Beschichtung aufgetragen  
 werden soll, abhängen. Es wird bevorzugt, daß ein  
 biomedizinisches Polyurethan auf eine

Polyurethanoberfläche aufgetragen wird, um gute Beschichtungshaftung zu gewährleisten. Ein biomedizinisches Silikon, wie z.B. eine Mischung aus Silastic® Typ A medizinischem Klebstoff und MDX4-4159, ist dazu geeignet, eine Vorrichtung zu beschichten, die aus Silikon, Polyurethan oder Latex hergestellt ist.

### C. Biologisch abbaubare Polymere

Es ist ferner festgestellt worden, daß der Gebrauch eines biologisch abbaubaren Polymers in der Beschichtungszusammensetzung dieser Erfindung, entweder allein oder in Kombination mit einem oder mehreren der anderen biomedizinischen Polymere, die Eigenschaften der polymeren Matrix verbessert. Geeignete biologisch abbaubare Polymere sind u.a. die Homopolymere Poly(glykolsäure), Poly(D-Milchsäure), Poly(D,L-Milchsäure), Poly(D,L-Äthylglykolsäure), Poly(D,L-Methyläthylglykolsäure), und Poly( $\epsilon$ -Caprolacton), sowie biologisch abbaubare Polyhydroxybuttersäure und deren Mischungen. Ein bevorzugtes biologisch abbaubares Polymer ist Polymilchsäure (PLA).

Also können biologisch abbaubare Polymere in den hierin angegebenen Mengen dem biomedizinischen Polyurethan hinzugefügt werden. Das biologisch abbaubare Polymer moduliert die Rate der Freigabe der antimikrobiellen Medikamente. Der anfängliche Stoß des Wirkstoffes, der während der ersten paar Tage nach Implantation stattfindet, wird mehr oder weniger beseitigt, da der Wirkstoff in dem biologisch abbaubaren Polymer gebunden ist und erst mit Abbau des Polymers freigegeben wird. Aufnahme eines biologisch abbaubaren Polymers wie z.B. PLA in die Matrix ermöglicht verlängerte biozidische Aktivität, wie durch in vitro Untersuchungen bestätigt wurde, siehe Tabelle IV, unten.

TABELLE IV

<u>Gesteigerte Wirksamkeit von Polyurethan + PLA Matrix</u>	
<u>Beschichtungszusammensetzung</u>	<u>Tage der Aktivität</u>
1. 3% DPU + 1% AgSD + 1% CHA	4
2. 3% DPU + 1% PLA + 1% AgSD + 1% CHA	5
DPU	= Pellethane® 2363-80AE - Dow Chemical Co.
PLA	= Poly(milchsäure), Molekulargewicht 100.000
AgSD	= Silbersulfadiazin
CHA	= Chlorhexidindiacetat
Lösemittel	= 25 Teile Äthanol und 75 Teile Tetrahydrofuran (THF)

- \* In Übereinstimmung mit dem oben hinsichtlich Tabelle III angegebenen Bioassay bestimmt.

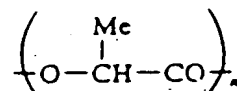
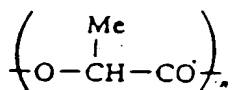
Ein weiterer Vorteil der Verwendung eines biologisch abbaubaren Polymers wie z.B. PLA in einer Polyurethanmatrix, besteht darin, daß verbessertes Einwachsen von Gewebe erlaubt wird, bei gleichzeitiger verlängerter antimikrobieller Wirkung, während das biologisch abbaubare Polymer abgeraubt wird. Also ist diese Ausführungsform der Erfindung bei orthopädischen Anwendungen, sowie bei solchen Vorrichtungen wie Arterientransplantaten besonders wichtig, da hier ein Bedürfnis zur Bildung von Pseudointima oder Wachsen von Gewebe in die Zwischenräume orthopädischer Implantate und Arterientransplantate besteht, sowie auch bei Muffen, mit denen IV-Katheter in Stellung verankert werden.

Geeignete biomedizinische poly(lactische) Polymere umfassen Poly(lactid), Poly(D-lactid) und Poly(D,L-milchsäure). Diese Materialien werden u.a. auf S. 87, 88 und 115 von Baker, oben, beschrieben, und sind biologisch abbaubar. Poly(L-milchsäure) wird bevorzugt, und Polymere mit einem Molekulargewichtsbereich zwischen 2.000 und 300.000 sind mit Erfolg eingesetzt worden.



Poly(D,L-milchsäure)

Poly(D-milchsäure)



Die Poly(milchsäure) Polymere sind biologisch erodierbar, und obwohl sie allein gebraucht werden können, wird es bevorzugt, daß sie entweder mit einem biomedizinischen Polyurethan oder einem biomedizinischen Silikon kombiniert werden.

Wie bei der ersten Ausführungsform der Erfindung ein weiterer Vorteil der Verwendung von PLA in einer Polyurethanmatrix besteht darin, daß verbessertes Einwachsen von Gewebe erlaubt wird, bei gleichzeitiger anhaltender antimikrobieller Wirkung, während des Abbaus der PLA. Also ist diese Ausführungsform der Erfindung bei orthopädischen Anwendungen sowie bei solchen Vorrichtungen wie Leistenbruchpflastern und Arterientransplantaten besonders wichtig, da hier ein Bedürfnis zur Bildung von Pseudointima oder Wachsen von Gewebe in die Zwischenräume orthopädischer Implantate und Arterientransplantate besteht, sowie auch bei Muffen, mit denen IV-Katheter in Stellung verankert werden.

#### Lösemittel

Die Lösemittel, die zur Vorbereitung der Beschichtungsträgersubstanz, die in der vorliegenden Erfindung verwendet wird, Anwendung finden, umfassen Lösemittel für das biomedizinische polymere Beschichtungsmittel und/oder das antimikrobielle Mittel, und umfassen Essigsäure, Methylacetat, Äthylacetat, Hexan, N-N-Dimethylacetamid (DMAC),

Tetrahydrofuran (THF), Alkohole (z.B. Alkanole), Wasser, N-Äthyl-2-pyrrolidon (NEP), n-(2-Hydroxyäthyl)-2-pyrrolidon, n-Cyclohexyl-2-pyrrolidon und Kombinationen aus diesen. Die Auswahl eines gewissen Lösemittels oder einer Mischung von Lösemitteln wird von dem spezifischen biomedizinischen Beschichtungsmittel, das gebraucht wird, sowie von dem besonderen antimikrobiellen Mittel oder der Kombination von Mitteln abhängen.

Gewisse wünschenswerte Lösemittel für das polymere Beschichtungsmittel sind möglicherweise nicht gute Lösemittel für ein gewähltes antimikrobielles Mittel. In diesem Fall wird ein Lösemittel gewählt, das das antimikrobielle Mittel löst und mit der Lösemittellösung des polymeren Beschichtungsmittels mischbar ist. Also kann eine Lösemittellösung des antimikrobiellen Mittels mit dem in seinem Lösemittel aufgelösten biomedizinischen Polyurethan kombiniert und die beiden Lösungen dann kombiniert werden, um eine einheitliche Mischung zu bilden.

Eine weitere wichtige Überlegung bei der Auswahl eines Lösemittels ist, daß die sich ergebende Lösung leicht an der Oberfläche, auf die sie aufgetragen wird, haftet und dort einen Film bildet. Gewisse Lösemittellösungen, die gewisse Polymere enthalten, benetzen Latexoberflächen z.B. nicht ausreichend, mit dem Ergebnis, daß die Beschichtung unterbrochen und nicht haftend ist.

#### Antimikrobielle Mittel

Antimikrobielle Mittel, die bei der Erfindung verwendet werden, umfassen die Biguanide, besonders Chlorhexidin und dessen Salze, einschließlich Chlorhexidinacetat, Chlorhexidinglukonat, Chlorhexidinhydrochlorid und Chlorhexidinsulfat, Silber und dessen Salze, einschließlich Silberacetat,

Silberbenzoat, Silbercarbonat, Silberjodat, Silberjodid, Silberlactat, Silberlaurat, Silbernitrat, Silberoxid, Silberpalmitat, Silberprotein und Silbersulfadiazin.

Aus der obenstehenden Liste sind unerwarteterweise einige besondere Kombinationen festgestellt worden. Die Kombination der Biguanide, besonders Chlorhexidin und dessen Salze, mit Silbersalzen verursacht eine besonders synergistische Aufrechterhaltung der antimikrobiellen Wirkung, wie nachstehend beschrieben wird. Eine weitere wirksame Kombination ist Chlorhexidinacetat und Piperacillin.

Wenn das antimikrobielle Mittel in der Beschichtungsträgersubstanz unlöslich ist, was bei den meisten Silbersalzen und dem nicht wasserlöslichen Chlorhexidin der Fall ist, wird es bevorzugt, daß das Mittel sehr fein verteilt wird, z.B. durch Zerstoßen in einem Mörser. Ein bevorzugtes Produkt ist mikronisiert, z.B. ein Produkt, bei dem alle Partikel eine Größe von 5  $\mu\text{m}$  oder weniger aufweisen. Im Falle des bevorzugten Silbersulfadiazins kann ein mikronisiertes Produkt verwendet werden.

Das antimikrobielle Mittel wird vorzugsweise bei einem Gehalt in der Beschichtungsträgersubstanz angewandt, bei dem die endgültige Beschichtung von 10 bis 70 Gew.-% des antimikrobiellen Mittels enthält. Das kann dadurch erreicht werden, indem z.B. eine Konzentration von 0,5 bis 3%, vorzugsweise 1% Chlorhexidinacetat und 0,5 bis 5%, vorzugsweise 1% Silbersulfadiazin in der Beschichtungsträgersubstanz vorgesehen wird.

Der Gebrauch von Chlorhexidin ist bei der Erfindung einzigartig, da ein solcher interner Gebrauch, das heißt im menschlichen Körper, bis jetzt unbekannt war. Obwohl es Beispiele gibt, bei denen Chlorhexidin in der Blase Anwendung findet, sind solche

Daten hier nicht relevant, da das keinen wirklich internen Gebrauch darstellt, weil kein Kontakt mit dem Kreislauf des Patienten stattfindet.

Der Mangel an dem kleinsten Hinweis darauf, daß Chlorhexidin intern angewendet werden kann, ist wenigstens teilweise der relativ hohen Toxizität und den chemischen Eigenschaften (hochpolar, reaktiv, starke Affinität für Lipide und Proteinstoffe) zuzuschreiben, die es zu einem schlechten Kandidaten als systemisches Medikament machen. Der einzige Weg, Chlorhexidin intern anzuwenden, besteht aus dem vorstehend beschriebenen Retardmatrixsystem, das eine Dosis ermöglicht, die für den Patienten nicht toxisch aber gegen Mikroorganismen wirksam ist.

#### Beschichtungsträgersubstanz

Die Beschichtungsträgersubstanz wird der Erfindung gemäß vorbereitet, indem das polymere Beschichtungsmittel in einem dazu geeigneten Lösemittel gelöst wird, und diese Lösung mit einer Lösung oder Suspension des antimikrobiellen Mittels kombiniert wird. Diese Materialien können bei Raumtemperatur oder leicht erhöhter Temperatur durch Rühren kombiniert werden. Es wird bevorzugt, Lösemittel anzuwenden, die bei Raumtemperatur, oder bei einer erhöhten Temperatur, die unter der Inaktivierungstemperatur für das antimikrobielle Mittel liegt, leicht aus der Beschichtung verdunsten.

Im Falle einer bevorzugten antimikrobiellen Zusammensetzung aus Chlorhexidinacetat, entweder allein oder in Kombination mit Silbersulfadiazin, wird die Beschichtungsträgersubstanz vorbereitet, indem zunächst das polymere Beschichtungsmittel, wie z.B. biomedizinisches Polyurethan, in einem dazu geeigneten Lösemittel, wie z.B. Tetrahydrofuran (THF) gelöst wird. Das Chlorhexidin wird dann in einem dazu geeigneten

Lösemittel gelöst, wie z.B. Äthanol, Wasser, oder vorzugsweise N-Äthyl-2-pyrrolidon (NEP), das auch mit THF mischbar ist.

#### Andere Mittel in der Beschichtungsmatrix

Neben antimikrobiellen Mitteln und matrixbildenden Substanzen können die Beschichtungen der vorliegenden Erfindung auch andere vorteilhafte, kompatible Bestandteile enthalten. Zum Beispiel kann Heparin angewendet werden, wenn Antikoagulationsaktivität erwünscht ist, vorzugsweise bei einem Gehalt von 0,2%. Ein weiterer nützlicher Inhaltsstoff ist Dextransulfat, vorzugsweise auch bei einem Gehalt von 0,2%.

Dem Verfahren dieser Erfindung gemäß kann die medizinische Vorrichtung mittels bekannter Beschichtungsverfahren mit der Beschichtungszusammensetzung beschichtet werden, wie z.B. Tauchen, Sprühen, Bestreichen, Aufrollen, usw. Ferner können mehrfache Beschichtungen, bei denen jeweils die gleichen oder unterschiedliche polymere matrixbildende Mittel verwendet werden, gebraucht werden.

Die beschichtete medizinische Vorrichtung kann bei Raumtemperatur oder mittels leicht erhöhter Temperatur über eine angemessene Zeit getrocknet werden, um das Lösemittel zu entfernen.

Wenn gewünscht, kann das Beschichtungsverfahren wiederholt werden, um eine dickere Beschichtung auf der medizinischen Vorrichtung zu erzeugen, und/oder ein anderes antimikrobielles Mittel bei jeder Beschichtung anzuwenden.

Einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung gemäß wird die antimikrobielle Zusammensetzung, die eine Mischung aus Biguanid und einem Silbersalz in Pulverform enthält, direkt auf die Oberfläche einer medizinischen Vorrichtung aufgetragen.

Das Auftragsverfahren ist eins, das Haftung des Pulvers an der Oberfläche sicherstellt. Bei einem solchen Verfahren wird das pulverförmige antimikrobielle Mittel in Mikroschichten auf eine haftende Oberfläche aufgetragen, damit der geringstmögliche Verlust des Haftvermögens stattfindet, während der Oberfläche ein hoher Grad an Schutz gegen Wachstum von Mikroorganismen verliehen wird. Andere Verfahren umfassen Mischen des Pulvers mit dem Klebstoff, bevor es aufgetragen wird, und Bereitstellung von Flächen auf der Oberfläche, die alternativ Klebstoff und pulverförmiges antimikrobielles Mittel enthalten. In einem bevorzugten Verfahren wurde eine Mischung aus Biguanid und einem Silbersalz, vorzugsweise eine Mischung aus Silbersulfadiazin und Chlorhexidinacetat enthaltendes Pulver zu der Zeit im Herstellungsprozess auf Gummihandschuhe aufgetragen, zu der der Gummi weich und/oder halbgeschmolzen war. Nachdem die Handschuhe auf Raumtemperatur abgekühlt waren, stellte es sich heraus, daß das Pulver gut an der Oberfläche haftete.

Es ist ferner verständlich, daß die Erfindung nicht verlangt, daß die medizinischen Vorrichtungen sowohl von innen als auch von außen beschichtet werden. Tatsächlich ist festgestellt worden, daß nur von außen beschichtete Katheter die nötige Prophylaxe bereitstellen, ohne chemische oder biologische Interferenz mit den mittels des Katheters in den Körper eingebrachten Substanzen. Es kann z.B. Fälle geben, bei denen eine antimikrobielle Mittel und Heparin enthaltende Beschichtung nur von außen auf ein IV-Katheter aufgetragen wird, mit dem einem Patienten Blut zugeführt wird. Bei anderen Fällen ist es vorteilhaft, eine Beschichtung mit dem Antikoagulationsmittel von innen auf den Katheter aufzutragen, um durch Blutgerinnsel verursachte Blockierungen zu verhindern.

Diese spezifischen Möglichkeiten liegen alle im Bereich der Erfindung.

Konzentrationen der Beschichtungsträgersubstanz, der antimikrobiellen Zusammensetzung, der Beschichtungszusammensetzung und der daraus sich ergebenden Beschichtung können nach Wunsch gewählt werden, wie es durch die folgenden exemplarisch angegebenen Beispiele verdeutlicht wird. Im Falle der bevorzugten Kombination von Chlorhexidinacetat und Silbersulfadiazin sind gute Ergebnisse erzielt worden, wenn die Mittel in einem Verhältnis von 1:9 bis 9:1 vorhanden sind. Ferner wird bevorzugt, daß diese Kombination antimikrobieller Mittel bei einem Gehalt von 10 bis 70 Gew.-% der endgültigen Beschichtung vorhanden sind.

Die Erfindung wird durch folgende Beispiele weiter verdeutlicht. Wenn nichts anderes angegeben wird, war das in den Beispielen verwendete Silbersulfadiazin (AdSD) ein mikronisiertes Pulverprodukt mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von 5 µm oder weniger.

Es wird jedoch erkannt, daß Silber oder dessen Salze, einschließlich Silbersulfadiazin, mit einer größeren Partikelgröße dieser Erfindung gemäß brauchbar sind, und daß die Auswahl der Partikelgröße von dem beabsichtigten Gebrauch der medizinischen Vorrichtung abhängen wird.

#### Beispiel 1

Eine Beschichtungsträgersubstanz zum Gebrauch der vorliegenden Erfindung gemäß wurde auf folgende Weise vorbereitet:

1 g Chlorhexidinacetat (CHA) wurde in 5 cc N-Äthyl-2-pyrrolidon (NEP) eingegeben. Die Mischung wurde auf 50-60°C erwärmt und in einem Vortex® Rührapparat bewegt, bis das CHA sich auflöste.

10 cc Tetrahydrofuran (THF) wurden dann der CHA Lösung in NEP zugegeben, und die Mischung wurde gründlich gerührt, um eine einheitliche Lösung zu bilden.

3 g Pellethane® 2363-80AE von Dow Chemical Co. wurden zu 50 cc THF zugegeben. Die Mischung wurde etwa auf den Siedepunkt von THF, 65-70°C erwärmt, und kontinuierlich mit einem Vortex® Rührapparat gerührt, bis das Polyurethan aufgelöst war.

1 g Silbersulfadiazin (AgSD) in Pulverform wurde in 35 cc THF suspendiert und mit einem Vortex® Rührapparat heftig gerührt, um eine einheitliche Suspension zu bilden. Die vorstehend vorbereitete CHA Lösung in NEP und THF wurde dann mit der Polyurethanlösung kombiniert und gerührt, um eine transparente Lösung zu bilden. Als letzter Schritt bei der Vorbereitung der Beschichtungsträgersubstanz wurde die AgSD Suspension in THF hinzugegeben und die gesamte Mischung gerührt, um eine einheitliche Suspension aufrechtzuerhalten. Dadurch wurde eine Beschichtungsträgersubstanz mit einem Gehalt von 1% CHA und 1% AgSD als antimikrobielle Mittel, sowie 3% biomedizinisches Polyurethan, erhalten. Das Lösemittel war in diesem Fall eine Mischung aus Lösemitteln, die aus 5% NEP und 95% THF bestand. Das CHA war in der Beschichtungsträgersubstanz aufgelöst, während das AgSD sich in einheitlicher Suspension befand.

Die oben vorbereitete Beschichtungsträgersubstanz wurde dazu verwendet, einen aus Pellethane® 2363-90AE hergestellten IV-Katheter zu beschichten. Der Katheter wurde in die Beschichtungsträgersubstanz getaucht, während diese kontinuierlich gerührt wurde, um eine einheitliche Suspension sicherzustellen. Der beschichtete Katheter wurde dann getrocknet. Eine dicht an dem Katheter haftende Beschichtung wurde dadurch erreicht. Ein Bioassay von Schnitten des Katheters, die



dem oben hinsichtlich Tabelle III angegebenen Test nach durchgeführt wurde, bewies anhaltende Wirksamkeit gegen die Mikroorganismen über mehr als acht Tage hinaus.

### Beispiel 2

Verfahren zur Vorbereitung von IV-Kathetern und Harnwegkathetern, die mit löslichem Silbersalz und in Wasser unlöslichem Chlorhexidin beschichtet sind

In gewissen Fällen ist es notwendig, antimikrobielle Mittel zu verwenden, wo diese sich von Anfang an in Lösung befinden, und nicht als zerkleinerte Feststoffe vorhanden sind. Obwohl die Erfindung beides umfaßt, ist festgestellt worden, daß eine Beschichtung mit den Vorläufern gewisser antimikrobieller Mittel in Lösung auf eine der zwei folgenden Weisen am besten zu erreichen ist:

### Verfahren 1

Die Beschichtungsträgersubstanz enthält 1%  $\text{AgNO}_3$  + 1-3% in Wasser unlösliches Freibase-Chlorhexidin + 6% Polyurethan in einer Mischung aus DMAC/Äthylacetat (1:1).

Das in Wasser unlösliche Chlorhexidin wird zunächst vorbereitet, indem das Chlorhexidin aus Chlorhexidinacetat ausgefällt wird. Dieses Chlorhexidin wird zu Beschichtungszwecken für die Fälle verwendet, bei denen die Chlorhexidinsalze mit anderen Bestandteilen der Beschichtungsträgersubstanz reaktiv sind. Zum Beispiel reagieren die Acetat- oder Glukonatsalze von Chlorhexidin in Wasserlösung sofort mit Silbernitrat, mit dem unerwünschten Ergebnis, daß beide inaktiviert werden.

Vorbereitung von 100 ml Beschichtungsträgersubstanz.  
1 g Silbernitrat und 1 g in Wasser unlösliches Freibase-Chlorhexidin wurden getrennt in 10-ml Portionen DMAC aufgelöst. 6 g Polyurethan, Pellethane®

2363-80AE, wurden in 30 ml DMAC aufgelöst und mit den Silbernitrat- und Chlorhexidinlösungen vermischt. 50 ml Äthylacetat wurde mit dieser Lösung vermischt, um eine Beschichtungsträgersubstanz zu bilden, und zur Beschichtung verwendet.

#### Verfahren 2

Die Beschichtungsträgersubstanz enthält 0,3%  $\text{AgNO}_3$  + 0,75% Silbersulfadiazin + 1-2% Chlorhexidin + 6% Polyurethan in einer Mischung aus DMAC/Äthylacetat (1:1).

Das Verfahren zur Vorbereitung dieser Beschichtungslösung ist das gleiche, das in Verfahren 1 beschrieben wird, mit der Ausnahme, daß das Silbersulfadiazin der Chlorhexidinlösung hinzugefügt und eine einheitliche Dispersion gebildet wird. Die medizinische Vorrichtung (z.B. Katheter) wird mindestens einmal in diese Lösung getaucht, damit besprüht oder bestrichen.

Eine Reihe von Kathetern wurde mit dem mittels Verfahren 1 und 2 in diesem Beispiel vorbereiteten Beschichtungslösungen beschichtet und mit einem handelsüblichen, mit Silberoxid beschichteten Katheter verglichen. Katheter Nr. 2 und 6 wurden dem oben angegebenen Verfahren 1 gemäß vorbereitet. Katheter Nr. 3, 5 und 7 wurden dem oben angegebenen Verfahren 2 gemäß vorbereitet. Katheter Nr. 1 und 4 wurden dem in Tabelle I angegebenen Verfahren gemäß und mit der darin angegebenen Formulierung vorbereitet, wobei das bei Katheter Nr. 4 verwendete Chlorhexidin die in Wasser unlösliche Art, die oben in Verfahren 1 angegeben wird, war.

Die in Tabelle V aufgezeichneten Tests werden anderswo in dieser Beschreibung beschrieben. Die Aktivität in Trypticase-Sojabrüh (TSB) wurde wie folgt mittels Bioassay bestimmt:

1. Harnwegkatheter aus Latex: 2-cm Abschnitte wurden in 5 cc Trypticase-Sojabrühre (TSB) getränkt und einem Challenge mit  $10^4$  CFU einer Mischung aus 1:1 Staph. epi und E. coli, vorverdünnt auf eine optische Dichte von 0,3 bei 600 nm, ausgesetzt.

2. IV-Katheter aus Polyurethan: 2-cm Abschnitte, wie oben getränkt, und einem Challenge mit  $10^4$  CFU Staph. aureus ausgesetzt.

Die Bestimmung der Hemmungszone wurde mittels Bioassay A, der in Beispiel 5 beschrieben wird, durchgeführt. Der Agarlumen-Test wurde auf folgende Weise durchgeführt:

5 cc Trypticase-Sojaagar (TSA) wurden in einem Kulturröhrchen verfestigt. Ein Propfenbohrer wurde dazu verwendet, einen Mittelkern aus Agar aus dem Röhrchen zu entfernen, wobei ein Lumen hinterblieb, in das ein 4 cm Abschnitt eines beschichteten Katheters mit einem Außenmaß mit etwa der Größe der Lumenöffnung eingesteckt wurde. 1,2 cc steriler Urin wurden in das Lumen hineingegeben, bevor der Katheter eingeführt wurde. Nachdem der Katheter eingeführt worden war, wurde ein Inokulum, das eine Suspension mit  $2 \times 10^5$  CFU einer Mischung von 50% Escherichia coli und 50% Staphylococcus epidermis enthielt, um die obere Öffnung des Lumens, an den Katheter angrenzend, aufgestrichen.

Das Kulturröhrchen wurde bei 37°C inkubiert. Einmal alle 24 Stunden im Laufe der Prüfung wurde 0,2 cc Urin aus dem Katheter und dem Lumen entnommen, und den Lumen wurde eine frische Menge, 0,2 cc steriler Urin zugeführt, der gerade mit  $2 \times 10^5$  CFU des Inokulums aus 50% E. coli und 50% Staph. epi inokuliert worden war. Zur gleichen Zeit wurde 0,01 cc der aus dem Lumen entnommenen Lösung durch Subkultivierung auf einer Blutagarplatte geprüft, um die Anwesenheit oder Abwesenheit von Mikroorganismen in der Flüssigkeit zu bestimmen. Tabelle V unten gibt die Anzahl der Tage an,

bevor Wachstum von Mikroorganismen beobachtet wurde, entweder visuell in dem das Lumen umgebenden Agar oder in den auf Blutagarplatten analysierten Urinproben.

Vergleichsergebnisse zwischen handelsüblich beschichteten Kathetern und denen, die dieser Erfindung gemäß beschichtet wurden, haben die bedeutende Verbesserung, die erreicht wurde, weiter bewiesen; je größer die Hemmungszone, desto stärker der Unterdrückungsgrad und die zidalen Tendenzen. Tabelle V unten führt die Ergebnisse dieser Testreihe auf.

TABELLE V

Antibakterielle Wirksamkeit von Harnwegkathetern

<u>Wirkstoff in der Katheterbeschichtung</u>	<u>Agarlumen-Test (Tage)</u>	<u>Hemmungszone (mm)</u>	<u>Aktivität bei Anwesenheit von TSB</u>
<u>(Tage)</u>			
1. Silbersulfadiazin + Chlorhexidin	>15 (zidal)	20	>10
2. Silbernitrat + Chlorhexidin	>15 (zidal)	20	>10
3. Silbernitrat + Sulfadiazin + Chlorhexidin	>15 (zidal)	20	>10
4. Silberoxid (Baxter Travenol)	1 (statisch)	10	0
5. Kein Wirkstoff (Kontrolle)	0	0	0

Beispiel 3

Mehrfachbeschichtung

Zeitweilig wird festgestellt, daß mit biomedizinischem Polyurethan und bioaktiven Mitteln oder Silikon (mit oder ohne PLA) beschichtete

Harnwegkatheter oder IV-Katheter Oberflächeneigenschaften aufweisen, die nicht unbedingt wünschenswert sind. Um dieses Problem zu überwinden, beinhaltet die Erfindung ferner, eine zweite Beschichtung (odere mehrere) vorzusehen.

Es ist festgestellt worden, daß eine zweite Beschichtung, die mittels Sprühen, Tauchen oder auf andere Weise auf die Beschichtung aus biomedizinischem Polyurethan aufgetragen wird, und aus zwischen 0,5 und 5% eines Silikons wie z.B. MDX4-4195, Dow Corning, in Hexanlösung, vorzugsweise 2%, besteht, nach dem Trocknen die beschichtete medizinische Vorrichtung, besonders ein Katheter, mit einer glatteren Struktur und verbesserter Schmierfähigkeit hinterlässt, ohne die Retardeigenschaften zu stören, wie in Tabelle VI angegeben wird.

TABELLE VI

Aufrechterhaltung der antibakteriellen Wirksamkeit  
in Anwesenheit von TSB Kultur

Mit Wirkstoff beschichtete Katheterprobe	Bakterienwachstum, Tage						
	1	2	3	4	5	6	7
1	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	1+	2+
4	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	1+	2+	4+
6	0	0	0	0	0	0	1+
7	0	0	0	0	0	0	1+
8	0	0	0	0	0	0	1+
9	0	0	0	0	0	0	1+

Kontrollkatheter  
kein  
antimikrobielles  
Mittel stark (++)

2 cm Abschnitte von mit Wirkstoff beschichteten Kathetern (AgSD + CHA) in einem biomedizinischen Polyurethanbeschichtungsmittel aus 3% Pellethane® 2363-80AE in einem Lösemittel aus THF + Äthanol oder DMAC + Äthylacetat wurden mit einer zweiten Beschichtung beschichtet, indem eine 2% Lösung von MDX4-4195 in Hexan darauf aufgetragen wurde. Nach gründlichem Trocknen, um das Lösemittel zu entfernen, wurden die Segmente in 50 ml TSB mit einem Gehalt von  $10^4$  Staph. aureus aufgehängt und bei 37°C inkubiert. Alle 24 Stunden wurde sieben Tage lang das Bakterienwachstum in der Kultur gemessen, wobei visuelle Trübung und Kolonienzählung angewendet wurden, und das Kathetersegment wurde in eine frische Kultur übertragen und das Experiment wiederholt.

Bakterienwachstum wurde sieben Tage lang angemessen unterdrückt. Ferner hatten die Katheter glattere Oberflächen. Bei diesem Mehrfachbeschichtungsverfahren kann in der ersten Beschichtung auch PLA, in einem Bereich von 0,2 bis 2%, vorzugsweise 1%, in der Beschichtungsträgersubstanz verwendet werden, wobei verbesserte Ergebnisse erreicht werden.

#### Beispiel 4

Beschichtung von antimikrobiellen Mitteln und Heparin  
oder Dextransulfat auf IV-Katheter

Manchmal ist es wichtig, daß gewisse medizinische Vorrichtungen eine Bioaktivität aufweisen, die über antimikrobielle Wirkungen hinausgeht. Es ist festgestellt worden, daß zu diesem Zweck andere bioaktive Mittel in die Matrix aufgenommen werden

können, ohne dadurch die antimikrobiellen Aspekte zu stören.

Als bevorzugte Ausführungsform wurden Polyurethankatheter mit einer biomedizinischen Polyurethanbeschichtungsträgersubstanz, die 1% Chlorhexidin + 1% AgSD + 0,2% Heparin enthielt, beschichtet. Das Heparin verleiht dem Katheter Antikoagulationseigenschaften. Auf ähnliche Weise wurde Dextransulfat in den gleichen Mengen aufgenommen.

Tabelle VII unten führt Daten auf, die beweisen, daß die Hinzugabe von Heparin in die Beschichtungsträgersubstanz die antimikrobielle Aktivität der beschichteten Vorrichtung nicht stört.

TABELLE VII

Aufrechterhaltung der antibakteriellen Wirksamkeit bei mit Heparin beschichteten Kathetern

	<u>Aufrechterhaltung der antimikrobiellen Aktivität (Tage)</u>	
	<u>mit Heparin</u>	<u>ohne Heparin</u>
Dreilumenkatheter	6	6
Einlumenkatheter	4	4

Der Test wurde in TSB Kultur durchgeführt, wie oben beschrieben wurde. Die Beschichtung wurde auf folgende Weise hergestellt: 0,2 g Heparin wurde in 2-3 cc Wasser aufgelöst, dem 7 ml Äthylalkohol hinzugegeben wurde. 3 g biomedizinisches Polyurethan, Pellethane® 2363-80AE, wurden in 75 ml THF aufgelöst und die Heparinlösung wurde damit vermischt. 1 g Chlorhexidinacetat wurde in 15 ml Äthanol aufgelöst, und danach wurde 1 g AgSD darin suspendiert. Die Lösung aus antimikrobiellen Mitteln wurde mit der Polyurethanlösung vermischt, und es wurde weitergerührt, um eine einheitliche Suspension sicherzustellen. Die Katheter wurden in die Lösung

getaucht, getrocknet und getestet. Die Beschichtung kann auch in Stufen durchgeführt werden, z.B. mit einer ersten Beschichtung von antimikrobiellem Mittel + Matrix, dann einer zweiten Beschichtung mit Heparin + Matrix.

#### Beispiel 5

Arterientransplantate zwei handelsüblicher Arten wurden mit einer antimikrobiellen Beschichtung der Erfindung gemäß versehen. Eins war ein Schaum-Polytetrafluoräthylen (PTFE), das unter der Bezeichnung Gortex® als verstärktes PTFE-Gefäßtransplantat, Durchmesser 8 cm, erhältlich ist. Das zweite war ein 6 mm langes, gerades, aus Dacron® gewobenes Arterientransplantat, das durch Bard verkauft wird.

Kurze Abschnitte dieser beiden Materialien wurden mit jeder der folgenden Beschichtungsträgersubstanzen beschichtet:

1. 1% PLA + 1% Polyurethan + 1% CHA +  
3% Piperacillin in 25% NEP  
75% THF
- 2 0,5% PLA + 0,5% Polyurethan + 1% CHA +  
3% Piperacillin in 25% NEP  
75% THF

100 ml Chargen dieser Beschichtungsträgersubstanzen wurden vorbereitet, indem 3 g Piperacillin in 20 cc NEP aufgelöst wurden. 1 g CHA wurde getrennt in 5 cc NEP gelöst. Die benötigte Menge Polyurethan, 1 g bzw. 0,5 g, wurde in 50 cc THF gelöst und die gleichen Mengen PLA wurden in 25 cc THF gelöst. Die vier Lösungen wurden dann zusammengebracht und gründlich vermischt, um die Beschichtungsträgersubstanzen bereitzustellen.

Das Polyurethan, das verwendet wurde, war Pellethane® 2363-80AE. Die PTFE-Abschnitte enthalten aufgrund ihrer einzigartigen Struktur eine Anzahl von



Hohlräumen oder Zwischenräumen, also ist entweder kräftiges Rühren oder die Anwendung eines Unterdruckes auf den Abschnitt in Anwesenheit der Beschichtungsträgersubstanz erforderlich, um zu versichern, daß die Beschichtungsträgersubstanz das Transplantat durchdringt und füllt. Bei dem gewobenen Transplantat ist nur einfaches Rühren notwendig, um eine gute Beschichtung sicherzustellen. Beide Produkte werden dann an der Luft getrocknet.

Eine gut haftende Beschichtung wird auf dem Transplantat aus Dacron® gebildet. Im Falle des PTFE-Transplantats blieb an seiner charakteristischen Oberfläche keine Oberflächenbeschichtung haften. Die Beschichtungszusammensetzung wurde jedoch in den Zwischenräumen zurückgehalten, wobei nach dem Trocknen eine Beschichtungszusammensetzung zurückblieb, die aus einem Gewichtsteil biomedizinisches Polyurethan, einem Gewichtsteil PLA, einem Gewichtsteil CHA und drei Gewichtsteilen Piperacillin im Falle von Beschichtung 1, und bei Beschichtung 2 aus je 0,5 Gewichtsteilen PLA und Polyurethan, einem Gewichtsteil CHA und drei Gewichtsteilen Piperacillin bestand.

Die Aktivität der behandelten Transplantate wurde durch die zwei Arten Bioassay, die nachstehend beschrieben werden, bestimmt:

Bioassay A - 2 cm Abschnitte des Transplantats werden in einer 5% Hammelblutagarplatte eingebettet und mit  $2 \times 10^4$  CFU Staph. aureus inokuliert. Die Aktivität wurde durch Messen der Hemmungszone bestimmt. Die Transplantatabschnitte wurden täglich auf neu inokulierte Platten übertragen, bis die antimikrobielle Aktivität aufhörte.

Bioassay B - 1-cm Abschnitte des Transplantats wurden in 5 cc Trypticase-Sojabrühre (TSB) getränkt und mit  $10^4$  CFU Staph. aureus inokuliert. Wenn nach 24 Stunden Inkubation bei 37°C keine Trübung entstanden

war, wurde das Material als bakteriostatisch bewertet. Die Transplantatabschnitte wurden täglich auf neue TSB übertragen und täglich inokuliert.

#### Bioassay A

Gruppe	Ergebnisse			
	Hemmungszone (mm)			
	Tage <u>1</u>	<u>3</u>	<u>6</u>	<u>9</u>
PTFE (Formel 1)	23	19	16	12
PTFE (Formel 2)	29	20	16	12
Bard (Formel 1)	29	15	12	12
Bard (Formel 2)	29	15	14	11,5
Unbehandelte Kontrolle	0			

#### Bioassay B

Alle behandelten Gruppen wiesen mehr als 10 Tage lang Aktivität auf.

Die unbehandelte Kontrolle wies nach einem Tag starkes Wachstum und Trübung auf.

#### Beispiel 6

Ein Leistenbruchpflaster aus Schaum-Polytetrafluoräthylen (PTFE) wurde mit einer Silbersulfadiazin und Chlorhexidinacetat enthaltenden infektionsresistenten Substanz in einer biologisch abbaubaren Matrix aus Poly(milchsäure) imprägniert, wobei das folgende Verfahren angewendet wurde.

Eine Imprägnierungsträgersubstanz wurde vorbereitet, indem 0,5% Chlorhexidinacetat, 0,5% Silbersulfadiazin und 1% Poly(milchsäure), MG 44.000, in einer Lösemittelmischung aus 95% Äthanol und THF im Verhältnis 10:90 gemischt wurden. Das Chlorhexidinacetat und PLA sind in dieser Mischung gelöst; das Silbersulfadiazin ist suspendiert.

Ein Leistenbruchpflaster aus Schaum-PTFE, 2x2 cm und ca. 0,5 cm dick, wurde 5 Minuten lang in der oben vorbereiteten Imprägnierungsträgersubstanz getränkt, wobei kontinuierlich gerührt wurde, um eine

einheitliche Suspension sicherzustellen. Das Pflaster wurde dann aus der Suspension herausgenommen, etwa eine Minute lang an der Luft getrocknet und dann 24 Stunden lang in einem Ofen bei 40°C getrocknet.

Die antibakterielle Wirksamkeit des Pflasters wurde bewertet, wobei der oben in Beispiel 5 beschriebene Bioassay B gebraucht wurde. Einige Stücke mit der Abmessung 1 cm<sup>2</sup> wurden zugeschnitten, in TSB getränkt und in Wasserbadschüttelgeräten bei 37°C gelagert. Die TSB wird täglich erneuert und 4 Stücke wurden zu verschiedenen Zeiten entnommen und auf Hemmungszone überprüft. Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

<u>Tränkungstage</u>	<u>Hemmungszone (mm) gegen Staph. aureus nach 1 Tag</u>
0	24
1	20
2	20
3	20

#### Beispiel 7

##### Verfahren zum Einbringen von Silbersulfadiazin und Chlorhexidin in ein Leistenbruchpflaster in situ

Die Zwischenräume in einem Leistenbruchpflaster, das aus Schaum-PTFE hergestellt ist, sind so klein, daß keine ausreichende Menge Silbersulfadiazin-Moleküle (AgSD) eindringen kann. Also wird Silbersulfadiazin in situ ausgefällt, indem das Pflaster mit Natriumsulfadiazin (NaSD) und Silbernitrat behandelt wird. Die folgenden Verfahren wurden angewendet, um Silbersulfadiazin und Chlorhexidinacetat (CHA) in die Zwischenräume eines Pflasters einzubringen.

1. Ein Leistenbruchpflaster aus Schaum-PTFE, 2x2 cm und ca. 0,5 cm dick, wird zunächst getränkt in:

(a) einer 95% Äthanollösung von 0,5% Silbersulfadiazin und 0,5 Chlorhexidinacetat, 2-3 Minuten lang, dann entfernt, etwa eine Minute lang getrocknet;

(b) das Pflaster wird dann 2-3 Minuten lang in 0,25% AgNO<sub>3</sub>-Lösung getränkt, herausgenommen und an der Luft getrocknet. Dann wird das Pflaster 24 Stunden lang in einem Ofen bei 40°C getrocknet.

2. Das Verfahren ist das gleiche wie bei 1, aber die erste Lösung enthält 0,4% Natriumsulfadiazin, 0,5% Chlorhexidinacetat und 1% PLA, MG 44.000, in einem Lösemittel, das eine Mischung von 95% Äthanol:THF (10:90) enthält. Als Alternative zu den Verfahren 1 und 2 wurde der erste Tauchschrift in AgNO<sub>3</sub>-Lösung und dann in der Mischung aus Natriumsulfadiazin und Chlorhexidinacetat vorgenommen.

Bewertung der antibakteriellen Wirksamkeit von mittels dieses Verfahrens beschichteten Pflastern

Bei Befolgung des Bioassayverfahrens in Beispiel 6 wurden einige 1 cm<sup>2</sup> große Stücke zugeschnitten und in TSB getränkt, und in Wasserbadschüttelapparaten gelagert. Die TSB wurde täglich erneuert und 4 Stücke wurden zu verschiedenen Zeiten entnommen und auf Hemmungszone überprüft.

<u>Beschichtungsverfahren</u>	<u>Hemmungszone (Tage)</u>		
	<u>1</u>	<u>3</u>	<u>6</u>
<u>Verfahren A</u>			
NaSD + CHA -> AgNO <sub>3</sub>	23	21	20
AgNO <sub>3</sub> -> NaSD + CHA	22	21	20
<u>Verfahren B</u>			
NaSD + CHA + PLA -> AgNO <sub>3</sub>	22	20	19
AgNO <sub>3</sub> -> NaSD + CHA + PLA	22	20	19

### Beispiel 8

Eine Beschichtungsträgersubstanz zum Gebrauch der vorliegenden Erfindung gemäß wurde auf folgende Weise vorbereitet:

1 g Chlorhexidinacetat (CHA) wurde in 5 cc N-Äthyl-2-pyrrolidon (NEP) eingegeben. Die Mischung wurde auf 50-60°C erwärmt und in einem Vortex® Rührapparat bewegt, bis das CHA sich auflöste.

10 cc Tetrahydrofuran (THF) wurden dann der CHA Lösung in NEP hinzugegeben, und die Mischung wurde gründlich gerührt, um eine einheitliche Lösung zu liefern.

3 g Pellethane® 2363-80AE von Dow Chemical Co. wurden in 50 cc THF eingegeben. Die Mischung wurde etwa auf den Siedepunkt von THF, 65-70°C erwärmt, und kontinuierlich mit einem Vortex® Rührapparat gerührt, bis das Polyurethan aufgelöst war.

1 g Silbersulfadiazin (AgSD) in mikronisierter Pulverform wurde in 35 cc THF suspendiert und mit einem Vortex® Rührapparat heftig gerührt, um eine einheitliche Suspension zu bilden. Die vorstehend vorbereitete CHA Lösung in NEP und THF wurde dann mit der Polyurethanlösung kombiniert und gerührt, um eine transparente Lösung zu bilden. Als letzter Schritt bei der Vorbereitung der Beschichtungsträgersubstanz wurde die AgSD Suspension in THF hinzugegeben und die gesamte Mischung gerührt, um eine einheitliche Suspension aufrechtzuerhalten. Dadurch wurde eine Beschichtungsträgersubstanz mit einem Gehalt von 1% CHA und 1% AgSD als antimikrobielle Mittel, sowie 3% biomedizinisches Polyurethan, erhalten. Das Lösemittel war in diesem Fall eine Mischung aus Lösemitteln, die 5% NEP und 95% THF enthielt. Das CHA war in der Beschichtungsträgersubstanz aufgelöst, während das AgSD sich in einheitlicher Suspension befand.

Die oben vorbereitete Beschichtungsträgersubstanz wurde dazu verwendet, einen aus Pellethane® 2363-90AE hergestellten IV-Katheter zu beschichten. Der Katheter wurde in die Beschichtungsträgersubstanz getaucht, während diese kontinuierlich gerührt wurde, um eine einheitliche Suspension sicherzustellen. Der beschichtete Katheter wurde dann getrocknet. Eine eng an dem Katheter haftende Beschichtung wurde dadurch erreicht.

#### Beispiel 9

##### Synergismus von Silbersulfadiazin (AgSD) und Chlorhexidinacetat (CHA)

Die Ergebnisse der nachstehend beschriebenen Experimente weisen darauf hin, daß anhaltende antibakterielle Aktivität dadurch erreicht wird, wenn Silbersalze, vorzugsweise Silbersulfadiazin, und Chlorhexidin oder dessen Salze auf medizinische Vorrichtungen beschichtet werden. Ferner haben in vitro Untersuchungen bewiesen, daß Chlorhexidin eine synergistische Wirkung aufweist, wenn es mit Silbersulfadiazin kombiniert wird, und deswegen das antimikrobielle Spektrum erweitert. AgSD + CHA tötet auch 99,9% der Bakterienbevölkerung schneller als Chlorhexidin allein, was bei dem Gebrauch für medizinische Handschuhe und Kondome wichtig ist. Ferner wurde eine synergistische Wirkung beobachtet, als Wundverbände (Epilock® Verbände), die mit Silbersulfadiazin und Chlorhexidin beschichtet waren, auf Hemmungszone gegen eine Mischkultur aus Staph. aureus und Ps. aeruginosa untersucht wurden.

Analytische Verfahren zur Bestimmung des  
Wirkstoffgehalts und der Freigaberate aus Vorrichtungen

Die Bestimmung der Werte von Silber (Ag), Sulfadiazin (SD) und Chlorhexidinacetat (CHA) wird auf folgende Weise durchgeführt:

Silber und SD

Die Vorrichtungen (Katheter) wurden mit radioaktivem Silbersulfadiazin ( $^{110}\text{AgSD}$ ) beschichtet, und nachdem die anfängliche Radioaktivität gemessen wurde, wurden sie in einem Kulturmedium oder in Salzlösung aufgehängt. Die Katheter wurden täglich auf frisches Medium oder Salzlösung übertragen und die in den Kathetersegmenten verbleibende Radioaktivität wurde mit Hilfe eines automatischen Gammazählers Nuclear Chicago 1185 gemessen. Die Menge an freigegebenem SD wurde gemessen, indem der SD Gehalt des Mediums mittels einer kalorimetrischen Methode (Bratton-Marshall Test) gemessen wurde.

Der anfängliche Gehalt an SD in den Kathetern wurde bestimmt, indem das SD mit 0,2 M Salpetersäure aus den Kathetern extrahiert wurde.

CHA

Der CHA Gehalt wurde spektrophotometrisch bestimmt (231 nm und 254 nm), wobei ein Hitachi® 2000 Doppelstrahlssystem UV/VIS gebraucht wurde. Der anfängliche Gehalt an CHA wurde durch Extraktion der Katheter mittels warmem Äthanol bestimmt. Das in das Medium abgegebene CHA wurde auch spektrophotometrisch gemessen. Diese spektrophotometrischen Werte wurden durch Bioassay, wie z.B. Hemmungszonenuntersuchung, bestätigt.

### In vitro Untersuchungen

Silbersulfadiazin oder Chlorhexidin bei unterschiedlichen Konzentrationen wurden Mischkulturen von Ps. aeruginosa und Staph. aureus ( $10^5$  CFU jedes Organismus) in 2 ml Trypticase-Sojabr he (TSB) hinzugegeben und zusammen mit Kontrollkulturen inkubiert. 0,1 ml Aliquotproben wurden aus diesen Kulturen entnommen und nach 10 Minuten, 20 Minuten und 40 Minuten auf 10 ml (Verdünnung 1 auf 100) verdünnt. 0,2 ml dieser verd nnnten Proben wurden auf Blutagarplatten subkultiviert und nach 24 Stunden Inkubation wurden Kolonienzahlen bestimmt. Die Ergebnisse werden in der nachfolgenden Tabelle VIII angegeben.

TABELLE VIII

#### Bakterienhemmung

<u>Antimikrobielles Mittel</u>	<u>Konzentration (<math>\mu\text{mol}/2 \text{ ml}</math>)</u>	<u>koloniebildende Einheiten (CFU)</u>		
		<u>10</u>	<u>20</u>	<u>40 Minuten</u>
kein	0	$>10^6$ (S&P)	$>10^6$ (S&P)	$>10^6$ (S&P)
AgSD	1,0	$2 \times 10^5$ (S&P)	$1 \times 10^5$ (S&P)	$1,2 \times 10^5$ (S&P)
CHA	1,0	$1 \times 10^{13}$ (S)	0	0
AgSD + CHA	1,0 + 1,0	0	0	0
AgSD	0,5	$>10^6$ (S&P)	$>10^6$ (S&P)	$>10^6$ (S&P)
CHA	0,5	$1 \times 10^5$ (S)	$3,3 \times 10^4$ (S)	$2 \times 10^2$ (S)
AgSD + CHA	0,5 + 0,5	0	0	0

S&P = Staph. aureus und Ps. aeruginosa

S = Staph. aureus



Die Ergebnisse zeigen:

1. Die Wirkung von Chlorhexidin setzt rasch ein, und die vorhandenen Organismen werden innerhalb 20 Minuten getötet;

2. Silbersulfadiazin weist gleichbleibende und anhaltende Unterdrückung des Wachstums auf (siehe auch das Beispiel bezüglich Wundverbände, nachstehend); und

3. AgSD + CHA weisen eine bedeutende Verbesserung der einzeln erreichten Ergebnisse auf, da die Tötung innerhalb noch kürzerer Zeit stattfindet (10 Minuten) und anhaltende Unterdrückung aufgewiesen wird.

Die Ergebnisse zeigen deutlich eine schnelle, anhaltende und synergistische antibakterielle Aktivität der Kombination von AgSD + CHA, mit der weit bessere Ergebnisse erzielt werden als bei Gebrauch der einzelnen antimikrobiellen Mittel allein.

#### Beispiel 10

Synergistische Ergebnisse werden auch festgestellt, wenn andere Silbersalze mit Chlorhexidin zusammen verwendet werden, wie es in der nachstehenden Tabelle IX angegeben wird.

#### TABELLE IX

Synergistische Wirkung von Silberverbindungen und Chlorhexidin gegen Staph. aureus, in vitro

<u>Wirkstoffkonzentration in der Kultur</u>	<u>Kolonienzahl (Minuten)</u>	
	<u>20</u>	<u>60</u>
100 µg Silbersulfadiazin	9.500	8.000
100 µg Silberoxid	7.500	8.000
100 µg Silbercarbonat	9.200	8.000
100 µg Chlorhexidinacetat	6.250	8.000
50 µg Silbersulfadiazin		

+ 50 µg Chlorhexidinacetat	4.800	0
50 µg Silberoxid + 50 µg Chlorhexidinacetat	3.700	0
50 µg Silbercarbonat + 50 µg Chlorhexidin	4.300	0
100 µg Silbernitrat	10.500	11.000
100 µg Chlorhexidin, in Wasser unlöslich	6.000	3.000
50 µg Silbernitrat + 50 µg Chlorhexidin, in Wasser unlöslich	100	0
KONTROLLE	16.000	15.000

Für Tabelle IX wurden 3 ml TSB Kultur von Staph. aureus ( $10^4$  CFU/ml), welche den Wirkstoff enthielten, eine Stunde bei 37°C inkubiert, und die Kolonienzahlen gemessen. Die erzielten Ergebnisse zeigen ferner das synergistische Zusammenwirken von Silbersalzen und Chlorhexidinsalzen, indem sie das Wachstum nach 60 Minuten vollständig unterdrücken, während jedes antibakterielle Mittel allein das Wachstum nur teilweise unterdrückte.

#### Beispiel 11

##### Verfahren zur Vorbereitung von beschichteten medizinischen Vorrichtungen und Bewertung der antibakteriellen Aktivität

Gewisse medizinische Vorrichtungen sind aus Materialien gefertigt, die mit biomedizinischem Polyurethan als Beschichtungsträgersubstanz nicht vollständig kompatibel sind, und deswegen für kompatible Matrizen den Gebrauch eines biomedizinischen Silikons, mit oder ohne einem biologisch abbaubaren Polymer wie z.B. Poly(milchsäure), erfordern.

#### Verfahren A

Chlorhexidindiacetat wird einheitlich in 1% bis 10%, vorzugsweise 5%, Silikonlösung in Äthylacetat, oder in Silikonlösung mit einem Gehalt von 0,2 bis 2%, vorzugsweise 0,5 bis 1% Poly(milchsäure), Molekulargewicht 2.000, gemischt. Die medizinische Vorrichtung wird 10 Sekunden lang in diese Suspension, die bei Raumtemperatur gehalten wird, getaucht. Das dabei verwendete Silikon war Silastic® medizinischer Klebstoff Typ A.

#### Verfahren B

0,5 bis 10% Chlorhexidindiacetat wird einheitlich in 1% PLA Lösung (gleiche Mengen PLA mit Molekulargewicht 2.000, 44.000, 100.000 und 300.000) in Äthylacetat gemischt. Diese antimikrobielle Suspension wird in einem Wasserbad bei 50°C gehalten und kontinuierlich gemischt. Die zu beschichtende medizinische Vorrichtung wird eine Minute lang in diese Suspension getaucht, herausgenommen und getrocknet.

Bei beiden Verfahren können auch andere antimikrobielle Mittel, entweder allein oder in Kombination, verwendet werden, wie im folgenden gezeigt wird.

#### Beschichtung von Latexhandschuhen

Die Finger von medizinischen Handschuhen aus Latex wurden gewaschen, getrocknet und mit (a) Chlorhexidinacetat (CHA), (b) CHA und Silbersulfadiazin (AgSD), und (c) AgSD tauchbeschichtet, bei Gebrauch der antimikrobiellen Suspensionen, die dem obenstehenden Verfahren A gemäß vorbereitet wurden. Das bei diesem Test verwendete Silikon war eine Mischung aus gleichen Gewichtsteilen Silastic® medizinischem Klebstoff Typ A, und MDX-4-4159, einer Flüssigkeit, die gleiche Teile eines aktiven Polydimethylsiloxans und einem dafür

geeigneten, gemischte aliphatische und Isopropanollösemittel enthaltendes Lösemittel enthält. Das Anwendung findende PLA war eine Poly(L-milchsäure), die von Polysciences, Inc., Warrington, Pennsylvania, bezogen wurde, und unterschiedliche Molekulargewichte aufwies. PLA-2000 besitzt ein Molekulargewicht von 2.000. Die Suspension wies die folgende Zusammensetzung auf:

1. 10% CHA + 10% Silikon + 0,5% PLA-2000
2. 5% CHA + 5% AgSD + 10% Silikon + 0,5% PLA-2000
3. 10% Silbersulfadiazin + 10% Silikon + 0,5% PLA-2000

Die antibakterielle Wirksamkeit wurde gegen eine Mischkultur von Pseudomonas aeruginosa und Staphylococcus aureus bei  $10^4$  CFU pro 2 ml Kultur geprüft.

Die beschichteten Handschuhfinger wurden in Kulturröhrchen aufgehängt und 2 ml 5% Rinderalbuminlösung, welche die gemischte Bakterienkultur enthielt, wurden hinzugegeben und bei 37°C inkubiert. Die Tötungsrate wurde bestimmt, indem bei 10, 20 und 40 Minuten Aliquotproben entnommen und auf Blutagarplatten subkultiviert wurden, um die Kolonienzahlen zu bestimmen. Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle X angegeben.

TABELLE X

Kolonienzahlen von Staph. aureus  
und Ps. aeruginosa  
(Koloniebildenden Einheiten - CFU/2 ml Kultur)

Antimikrobielles Mittel an <u>Handschuhen</u>	10 Minuten		20 Minuten		40 Minuten	
	Staph. <u>aureus</u>	Ps. <u>aer.</u>	Staph. <u>aureus</u>	Ps. <u>aer.</u>	Staph. <u>aureus</u>	Ps. <u>aer.</u>
CHA	$8 \times 10^3$	0	$2 \times 10^3$	0	0	0
CHA + AgSD	$4 \times 10^3$	0	0	0	0	0

AgSD	1x10 <sup>4</sup>	1,2x10 <sup>4</sup>	5x10 <sup>3</sup>	8x10 <sup>3</sup>	4x10 <sup>3</sup>	5x10 <sup>3</sup>
Kein (Kontrolle)	1x10 <sup>4</sup>		1x10 <sup>4</sup>	1x10 <sup>4</sup>	1x10 <sup>4</sup>	8x10 <sup>3</sup>

Diese Ergebnisse beweisen verbesserte und anhaltende Unterdrückung des Bakterienwachstums bei Gebrauch der Kombination von CHA + AgSD bei Handschuhen.

#### Beispiel 12

##### Beschichtung von Harnwegkathetern und Bewertung der antibakteriellen Aktivität

Bei Anwendung der im obigen Beispiel 11 unter A und B angegebenen Verfahren wurden Harnwegkatheter aus Latex mit einer Beschichtungsträgersubstanz beschichtet, die bei Verfahren A Silastic® medizinischen Klebstoff Typ A Silikon und bei Verfahren B PLA enthielt, wobei beide unterschiedliche Mengen Chlorhexidin und Silbersulfadiazin enthielten; 2,0-cm Segmente wurden entweder in 5 ml Trypticase-Sojabrühre (TSB) oder 5 ml Urin, mit einer Mischung von 10<sup>4</sup> Organismen Staph. epi und E. coli inokuliert, getränkt. Nach 24 Stunden Inkubation bei 37°C wurden die Medien subkultiviert, um die Bakterienmengen zu bestimmen. Die Segmente wurden dann auf frische Medien, die wieder inokuliert wurden, übertragen. Dieser Arbeitsschritt wurde wiederholt, bis die Harnwegkathetersegmente keine antibakterielle Aktivität mehr aufwiesen. Die Ergebnisse, die bedeutende Beibehaltung von bioaktivem Material zeigen, sind unten in Tabelle XI angegeben.

TABELLE XI

Aufrechterhaltung der antibakteriellen  
Aktivität von beschichteten Harnwegkathetern

<u>Antimikrobielles Mittel Auf Harnwegkathetern</u>	<u>Aufrechterhaltung (Tage)</u>			
	<u>% anti- mikrob. heit von in Besch.</u>	<u>In Anwesen- heit von Urin</u>	<u>In Anwesen- agar- TSB</u>	<u>Nähr- stoff- platte</u>
Verfahren A - CHA + AgSD	5+5	3	3	>7
Verfahren A - kein (Kontrolle)	0	0	0	0
Verfahren B - CHA + AgSD	5+5	3	3	6
Verfahren B - kein (Kontrolle)	0	0	0	0
CHA = Chlorhexidinacetat				
AgSD =				
Silbersulfadiazin				
[Besch. = Beschichtungslösung]				

Beispiel 13

Mehrfachbeschichtung

Manchmal wird festgestellt, daß mit biomedizinischem Polyurethan und bioaktiven Mitteln oder mit Silikon (mit oder ohne PLA) und bioaktiven Mitteln beschichtete Harnwegkatheter oder IV-Katheter Oberflächeneigenschaften aufweisen, die nicht ganz wünschenswert sind. Um dieses Problem zu überwinden, beinhaltet die Erfindung ferner, eine zweite Beschichtung (odere mehrere) vorzusehen.

Es ist festgestellt worden, daß eine zweite Beschichtung, die mittels Sprühen, Tauchen oder auf andere Weise auf die Beschichtung aus biomedizinischem Polyurethan aufgetragen wird, und aus zwischen 0,5 bis 5% einer Silikonflüssigkeit wie z.B. MDX4-4195, wie es

in Beispiel 11 beschrieben wird, in Hexanlösung, vorzugsweise 2%, besteht, nach dem Trocknen die beschichtete medizinische Vorrichtung, besonders ein Katheter, mit einer glatteren Textur, verbesserter Schmierfähigkeit und verbesserten Beibehaltungseigenschaften hinterlässt, wie in Tabelle XII angegeben wird.

TABELLE XII

Aufrechterhaltung der antibakteriellen Wirksamkeit in Anwesenheit von TSB Kultur

<u>Mit Wirkstoff beschichtete Katheterprobe</u>	<u>Bakterienwachstum, Tage</u>						
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>
<u>MDX Beschichtung</u>							
1	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	1+	2+
4	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	1+	2+	4+
6	0	0	0	0	0	0	1+
7	0	0	0	0	0	0	1+
8	0	0	0	0	0	0	1+
9	0	0	0	0	0	0	1+
<u>Keine MDX Beschichtung</u>							
1	0	0	0	0	0	0	1+
2	0	0	0	0	0	1+	1+
3	0	0	0	0	0	1+	1+
4	0	0	0	0	0	1+	1+
5	0	0	0	0	0	1+	1+
6	0	0	0	0	0	0	1+

Kontrollkatheter  
kein antimikrobielles Mittel

stark (++)

2-cm Abschnitte von mit Wirkstoff beschichteten Kathetern (AgSD + CHA) in einem biomedizinischen Polyurethanbeschichtungsmittel aus 3% Pellethane® 2363-80AE in einem Lösemittel aus THF + Äthanol oder DMAC + Äthylacetat wurden mit einer zweiten Beschichtung beschichtet, indem eine 2% Lösung von MDX4-4195 in Hexan darauf aufgetragen wurde. Nach gründlichem Trocknen, um das Lösemittel zu entfernen, wurden die Segmente in 50 ml TSB mit einem Gehalt von  $10^4$  Staph. aureus aufgehängt und bei 37°C inkubiert. Sieben Tage lang wurde alle 24 Stunden das Bakterienwachstum in der Kultur gemessen, wobei visuelle Trübung und Kolonienzählung angewendet wurden, und das Kathetersegment wurde in eine frische Kultur übertragen und das Experiment wiederholt.

Bakterienwachstum wurde sieben Tage lang angemessen unterdrückt. Ferner hatten die Katheter glattere Oberflächen. Bei diesem Mehrfachbeschichtungsverfahren kann in der ersten Beschichtung auch PLA, in einem Bereich von 0,2 bis 2%, vorzugsweise 1%, in der Beschichtungsträgersubstanz verwendet werden, wobei verbesserte Ergebnisse erreicht werden.

#### Beispiel 14

##### Beschichtung von antimikrobiellen Mitteln und Heparin oder Dextransulfat auf IV-Katheter

Manchmal ist es wichtig, daß gewisse medizinische Vorrichtungen eine Bioaktivität aufweisen, die über antimikrobielle Wirkungen hinausgeht. Es ist festgestellt worden, daß zu diesem Zweck andere bioaktive Mittel in die Matrix aufgenommen werden können, ohne dadurch die antimikrobiellen Aspekte zu stören.



Als bevorzugte Ausführungsform wurden Polyurethankatheter mit einer biomedizinischen Polyurethanbeschichtungsträgersubstanz, die 1% Chlorhexidin + 1% AgSD + 0,2% Heparin enthielt, beschichtet. Das Heparin verleiht dem Katheter Antikoagulationseigenschaften. Auf ähnliche Weise wurde Dextransulfat in den gleichen Mengen aufgenommen.

Tabelle XIII unten führt Daten auf, die beweisen, daß die Hinzugabe von Heparin in die Beschichtungsträgersubstanz die antimikrobielle Aktivität der beschichteten Vorrichtung nicht stört.

TABELLE XIII

Aufrechterhaltung der antibakteriellen Wirksamkeit bei mit Heparin beschichteten Kathetern

	<u>Aufrechterhaltung der antimikrobiellen Aktivität (Tage)</u>	
	<u>mit Heparin</u>	<u>ohne Heparin</u>
Dreilumenkatheter	6	6
Einlumenkatheter	4	4

Der Test wurde in TSB Kultur durchgeführt, wie oben beschrieben wurde. Die Beschichtung wurde auf folgende Weise hergestellt: 0,2 g Heparin wurde in 2-3 cc Wasser aufgelöst, dem 7 ml Äthylalkohol hinzugegeben wurde. 3 g biomedizinisches Polyurethan, Pellethane® 2363-80AE, wurden in 75 ml THF aufgelöst und die Heparinlösung wurde damit vermischt. 1 g Chlorhexidinacetat wurde in 15 ml Äthanol aufgelöst, und danach wurde 1 g AgSD darin suspendiert. Die Lösung aus antimikrobiellen Mitteln wurde mit der Polyurethanlösung vermischt, und Bewegung wurde aufrechterhalten, um eine einheitliche Suspension sicherzustellen. Die Katheter wurden in die Lösung getaucht, getrocknet und geprüft. Die Beschichtung kann auch in Stufen durchgeführt werden, z.B. mit einer

ersten Beschichtung von antimikrobiellem Mittel + Matrix, dann einer zweiten Beschichtung mit Heparin + Matrix.

### Beispiel 15

#### Beschichtung von Wundverbänden

Gazewundverbände von Johnson & Johnson und Epilock® Wundverbände, hergestellt von der Dermalock Medical Corporation, wurden mit antimikrobiellen Mitteln beschichtet. Diese beschichteten Wundverbände wurden mittels der oben angegebenen Verfahren (a) und (b) vorbereitet. Die Hemmungszone wurde gegen eine Mischung von Ps. aeruginosa und Staph. aureus Kulturen auf Nährstoffagarplatten geprüft.

#### TABELLE XIV-A

##### Antibakterielle Wirksamkeit von Wundverbänden von Johnson & Johnson

<u>Antimikrobielles Mittel in den Wundverbänden</u>	<u>% antimikrobielles Mittel in der Beschichtungslösung</u>	<u>Hemmungszone (mm)</u>	
		<u>1 Tag</u>	<u>2 Tage</u>
Verfahren A - CHA + AgSD	5+5	25	20
Kein (Kontrolle)	0	0	0

#### TABELLE XIV-B

##### Antibakterielle Wirksamkeit von Epilock® Wundverbänden

<u>Antimikrobielles Mittel in den Wundverbänden</u>	<u>% antimikrobielles Mittel in der Beschichtungslösung</u>	<u>Hemmungszone (mm)</u>				
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5 Tage</u>
Verfahren A - CHA + AgSD	5+5	34	45	43	27	34
Verfahren B - CHA + AgSD	5+5	38	28	37	30	25
Kein (Kontrolle)	0	0	0	0	0	0

Diese Ergebnisse beweisen die Verbesserung, die bei Anwendung der synergistischen Kombination erreicht wird, sowie die allgemeine Wirksamkeit des Verfahrens. Wundverbände können auch auf einer Seite mit einem Klebstoff versehen werden (um an der Wunde zu haften). Bei solchen Fällen beinhaltet die Erfindung ferner sieben Verfahren zum Auftragen des antimikrobiellen Mittels:

1. Die antimikrobiellen Mittel, vorzugsweise Silbersulfadiazin und Chlorhexidin, in den Mengen von insgesamt 1-5%, werden in einer Trägersubstanz, die verdunstet, aber den Klebstoff nicht solubilisiert, sondern ihn intakt läßt, ihn aber nicht auflöst, z.B. einem Alkohol, suspendiert, und die das Mittel enthaltende Trägersubstanz wird auf den Wundverband aufgesprüht, oder der Wundverband wird in die das Mittel enthaltende Trägersubstanz getaucht.
2. Die antimikrobiellen Mittel werden in eine Lösung die das Silikon oder Polyurethan (vorzugsweise 1%), und eine Trägersubstanz (vorzugsweise Äthylacetat, THF oder  $H_2O$ ) enthält, eingeführt, und diese wird auf den Wundverband gesprüht, oder der Wundverband wird in die Lösung getaucht.
3. Pulverförmige antimikrobielle Mittel (vorzugsweise Silbersulfadiazin und Chlorhexidin) werden in Mikrolagen, welche die Haftung nicht hindern, auf den Klebstoff aufgetragen.
4. Pulverförmige antimikrobielle Mittel werden vor der Auftragung mit Klebstoff vermischt.
5. Ein biologisch abbaubares Material, das antimikrobielle Mittel enthält, wird dem Klebstoff hinzugefügt, um Retardfreigabe durch Zerfall herbeizuführen.
6. Flecken, die antimikrobielle Mittel enthalten und von Klebstoff umgeben sind, werden vorgesehen.

7. Eine biologisch abbaubare oder nicht biologisch abbaubare Zusammensetzung, die antimikrobielle Mittel enthält, wird vorgesehen.

#### Beispiel 16

Verfahren zur Beschichtung von antimikrobiellen Mitteln auf die Oberfläche von Latexhandschuhen  
bei automatisierten Herstellungsverfahren

Die Erfindung ist bei der automatisierten Herstellung von Handschuhen besonders nützlich. Zwei Verfahren sind bei der Beschichtung mit der Kombination von Chlorhexidin und Silbersulfadiazin brauchbar.

#### Verfahren 1

Latexhandschuhe werden typischerweise hergestellt, indem (1) eine Form in geschmolzenes Latex getaucht, (2) die Latexform entfernt und in einen Trockner gebracht, (3) die Form mit dem daran befindlichen Handschuh aus dem Trockner entfernt und sofort mit einem Körperpuder besprüht wird, während sie abkühlt. Eine Suspension von Silbersulfadiazin in Alkohol oder Wasser in einer wäßrigen Silikon-Latex-Emulsion (1-5 Vol.-%) + Chlorhexidin (1-5%) + Körperpuder (2-10%) wird auf die Handschuhe gesprüht, während die Handschuhe bei 120°C aus dem Trockner herausgegeben werden. Bei dieser Temperatur haften die antimikrobiellen Mittel und die Körperpuderpartikel gut an den weichen und/oder halbgeschmolzenen Oberflächen der Handschuhe. Die antimikrobielle Wirkung wird als

Folge dieses Verfahrens auf keine Weise geändert, weil die Temperatur der Handschuhe sich verringert, während sie abkühlen. Das ist ein bevorzugtes Verfahren, wenn die Anwesenheit anderer organischer Lösemittel im Beschichtungsverfahren für den Hersteller ein Problem darstellt.

#### Verfahren 2

Steriler Körperpuder auf Maisstärkebasis wird mit Silbersulfadiazin (1-5 Gew.-%) und Chlorhexidin (1-5 Gew.-%) in Pulverform vermischt, und die Mischung wird auf die Handschuhe gesprüht, während sie bei 120°C aus dem Trockner herausgegeben werden und anfangen, abzukühlen. Der Körperpuder mit verbesserter antimikrobieller Aktivität bleibt bei den Handschuhen.

#### Beispiel 17

Vorbereitung von infektionsresistenten Vorrichtungen mit Silbersulfadiazin und Chlorhexidin bei Gebrauch einer Mischung  
von Silikonen als polymeres Beschichtungsmittel

Um eine Beschichtung zu erhalten, die schmierfähig ist, gut am Katheter haftet und den Wirkstoff auch auf kontrollierte dosierende Weise freigibt, wurde eine Mischung aus Silastic® Typ A medizinischem Klebstoff, einem Polydimethylsiloxan, und MDX-4-4159, einem flüssigen Silikon aus gleichen Teilen eines aminofunktionalisierten Polydimethylsiloxan-Copolymers und eines gemischten aliphatischen und Isopropanollösemittels als polymere Beschichtungsmittel verwendet. Der Silastic® Typ A medizinische Klebstoff

allein bildet eine Oberfläche, die nicht die wünschenswerten Eigenschaften besitzt, während das MDX-4-4159 allein keinen an der Oberfläche haftenden Film bildet. Der Gebrauch einer Mischung dieser beiden Silikone, im Verhältnis 1:1, ergibt jedoch eine Beschichtungsträgersubstanz, die einen Film mit den gewünschten Biokompatibilitätseigenschaften liefert. Der Silastic® fungiert als Bindemittel, während das MDX-4-4159 der Oberfläche Schmierfähigkeit verleiht. Ferner verlängert das MDX-4-4159 die Zeitdauer der Freigabe an antimikrobiellem Mittel.

Die Beschichtungsträgersubstanz wurde vorbereitet, indem 2,5 ml Silastic® Typ A medizinischer Klebstoff in 55 ml THF, denen 2,5 ml MDX-4-4159 hinzugegeben werden, dispergiert wird. 4 g AgSD werden in 30 ml dispergiert und 2 g CHA werden in 10 ml Äthanol gelöst. Die AgSD Suspension wird mit den Silikon-Dispersionen gemischt, und schließlich wird die CHA Lösung tropfenweise hinzugegeben, während die Zubereitung gerührt wird. Entweder 5% NEP oder 5% DMAC kann in der obigen Formulierung als Ersatz für Äthanol dienen.

Das vorstehend vorbereitete Beschichtungsmittel wurde gebraucht, um eine Beschichtung auf aus Silikon-, Polyurethan- und Latexsubstraten hergestellten Kathetern zu bilden. Die Beschichtungen wurden mittels Tauchen und Trocknen aufgetragen, wie es in Beispiel 2 beschrieben wurde. Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle XV angegeben.

TABELLE XV

Antibakterielle Wirksamkeit von IV-Kathetern  
aus Polyurethan und Harnwegkathetern aus Latex  
oder Silikon bei Beschichtung mit einer Silikonmatrix

<u>Kathetertyp</u>	<u>Wirkstoff im Katheter</u>	<u>Tage der Aktivität*</u>
IV - Polyurethan	AgSD + CHA	4
Harnweg - Latex	AgSD + CHA	4
Harnweg - Silikon	AgSD + CHA	4

- \* Mittels Bioassay A bestimmt. Inokulum zur Prüfung des Harnwegkatheters ist  $10^4$  CFU einer 1:1 Mischung von Staph. epi und E. coli; für das Challenge des IV-Katheters wurden  $10^4$  CFU Staph. aureus verwendet.

Beispiel 18

Silbersulfadiazin und Chlorhexidinacetat wurden bei unterschiedlichen Gehalten Kulturen von Staph. aureus mit  $10^5$  koloniebildenden Einheiten (CFU) in 2 ml Trypticase-Sojabrûhe (TSB) hinzugegeben, und die Kulturen wurden mit Kontrollkulturen zusammen bei 37°C inkubiert. 0,1 ml Aliquotproben wurden von diesen Kulturen entnommen und nach einer Stunde auf 10 ml, eine Verdünnung 1:100, verdünnt. 0,2 ml dieser verdünnten Proben wurden auf Blutagarplatten subkultiviert und nach 24 Stunden Inkubation wurden Kolonienzahlen bestimmt. Die Ergebnisse werden in der nachfolgenden Tabelle XVI angegeben.

TABELLE XVI

Synergismus unterschiedlicher Kombinationen  
von Silbersulfadiazin (AgDS)  
und Chlorhexidin (CHA) gegen Staph. aureus

Konzentration $\mu\text{g}/2\text{ ml}$ <u>AgDS + CHA</u>		Bakterienhemmung koloniebildende Einheiten <u>nach 1 Stunde</u>
0	100 $\mu\text{g}$	650
25 $\mu\text{g}$	75 $\mu\text{g}$	100
50 $\mu\text{g}$	50 $\mu\text{g}$	150
75 $\mu\text{g}$	25 $\mu\text{g}$	100
87,5 $\mu\text{g}$	12,5 $\mu\text{g}$	150
100 $\mu\text{g}$	0	3.100
0	0	4.100

Beispiel 19

Beschichtung von Latexhandschuhen

Die Finger von Latexhandschuhen wurden gewaschen und getrocknet. Dann wurden sie mit einem feinen Nebel einer Beschichtungslösung besprüht, um eine einheitliche Beschichtung von Lösung auf der Handschuoberfläche zu erhalten, wobei die Oberfläche vollständig benetzt wurde, ohne daß die Lösung davon ablief. Die Beschichtungslösungen wurden vorbereitet, indem 1% Silastic® medizinischer Klebstoff Typ A und 1% des Silikons MDX4-419 in Äthylacetat gelöst wurden, woraufhin Chlorhexidinacetat und Silbersulfadiazin darin gelöst und dispergiert wurden. Die Beschichtung wurde 24 Stunden lang an der Luft getrocknet und die Handschuhe wurden mittels folgender Prüfung getestet:

Behandelte Handschuhfinger wurden über die oberen Kanten von Kulturröhrchen aufgehängt, wobei die behandelte Seite, mit der darauf gesprühten Beschichtung, die Innenseite der Schüsselform bildete.



Dann wurden 3,0 ml TSB mit einem Gehalt von  $10^4$  koloniebildende Einheiten Staph. aureus in jeden Finger hinein dosiert und alle wurden in einen Wasserbadschüttler bei 37°C gegeben. Nach 15 Minuten, 1 Stunde, 2 Stunden und 4 Stunden wurden Proben entnommen, 1:10 verdünnt und die Lösung in Mengen zu je 2.0 ml auf Blutagarplatten kultiviert.

Die Ergebnisse der Prüfung sind in der nachstehenden Tabelle XVII zusammengefaßt.

TABELLE XVII

Antibakterielle Wirksamkeit von mit Wirkstoff beschichteten Handschuhen gegen Staph. aureus

Wirkstoff in der Beschichtungslösung	<u>15 Min.</u>	<u>1 Stunde</u>	<u>2 Stunden</u>	<u>4 Stunden</u>
Kein (Kontrolle)	12.000	15.000	20.000	50.000
Silbersulfadiazin (1%) + Chlorhexidin (1%)	0	0	0	0

Es ist zu bemerken, daß die diesem Verfahren gemäß beschichteten Handschuhe geschmeidig waren und alle anderen Erfordernisse in bezug auf hochwertige Latexhandschuhe erfüllten.

Beispiel 20

Die Finger von Latexhandschuhen wurden gewaschen und getrocknet. Dann wurden sie mit einem feinen Nebel einer Beschichtungslösung besprüht, um eine einheitliche Beschichtung von Lösung auf der Handschuoberfläche zu erhalten wobei die Oberfläche vollständig benetzt wurde, ohne daß die Lösung davon ablief. Die Beschichtungslösungen wurden vorbereitet, indem 1% Silastic® medizinischer Klebstoff Typ A und 1% des Silikons MDX4-419 in Äthylacetat gelöst wurden, woraufhin Chlorhexidin und Silbersulfadiazin darin gelöst oder dispergiert wurden. Die Beschichtung wurde

24 Stunden lang an der Luft getrocknet und die Handschuhe wurden mittels folgender Prüfung getestet:

Behandelte Handschuhfinger wurden über die oberen Kanten von Kulturröhrchen aufgehängt, wobei die behandelte Seite, mit der darauf gesprühten Beschichtung, die Innenseite der Schüsselform bildete. Dann wurden 3,0 ml. TSB mit einem Gehalt von  $10^3$  koloniebildende Einheiten Candida albicans in jeden Finger hinein dosiert und alle wurden in einen Wasserbadschüttler bei 37°C gegeben. Nach 15 Minuten, 1 Stunde, 2 Stunden und 4 Stunden wurden Proben entnommen. Diese wurden 1:10 verdünnt und in Mengen zu je 2.0 ml auf Blutagarplatten kultiviert.

Die Ergebnisse der Prüfung sind in der nachstehenden Tabelle XVIII zusammengefaßt.

TABELLE XVIII

Antibakterielle Wirksamkeit von mit Wirkstoff beschichteten Handschuhen gegen Candida albicans

Wirkstoff in der Beschichtungslösung	<u>Koloniezahlen in der Kultur</u>			
	<u>15 Min.</u>	<u>1 Stunde</u>	<u>2 Stunden</u>	<u>4 Stunden</u>
Kein (Kontrolle)	1.400	2.000	4.000	6.000
Silbersulfadiazin (1%) + Chlorhexidin (1%)	0	0	0	0

Wie in Beispiel 20 waren die diesem Verfahren gemäß beschichteten Handschuhe geschmeidig und erfüllten alle anderen Erfordernisse in bezug auf hochwertige Latexhandschuhe.

Beispiel 21

Die Finger von Latexhandschuhen wurden gewaschen und getrocknet. Dann wurden sie in den unten angegebenen Arbeitsläufen 1-3 mit einem feinen Nebel der Beschichtungslösung besprüht, um eine einheitliche Beschichtung von Lösung auf der Handschuoberfläche zu

erhalten, wobei die Oberfläche vollständig benetzt wurde, ohne daß die Lösung davon ablief, und danach wurden die Handschuhe 24 Stunden lang getrocknet. Bei Arbeitslauf 4 wurde das Pulver auf den Handschuh geblasen, um eine einheitliche Beschichtung zu bilden.

Die Beschichtungszusammensetzungen wurden mit folgenden Bestandteilen vorbereitet:

1. 1% MDX4-4159 + 1% Silastic® medizinischer Klebstoff Typ A + 1% CHA + 1% AgSD + 2% Körperpuder auf Stärkebasis in Äthylacetat.
2. 1% CHA + 1% AgSD + 2% Körperpuder in Äthanol.
3. 1% Chlorhexidinglukonat (CHG) + 1% AgSD + 2% Körperpuder in Äthanol.
4. Eine Mischung aus CHA + AgSD + Körperpuder in gleichen Gewichtsteilen.

Die beschichteten Handschuhe wurden getestet, wobei das in dem vorstehenden Beispiel 16 angegebene Verfahren befolgt wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle XIX angegeben.

TABELLE XIX

Antibakterielle Wirksamkeit von mit Wirkstoff beschichteten Handschuhen gegen Staph. aureus

<u>Beschichtungslösung</u>	<u>Kolonienzahlen in der Kultur</u>	
	<u>15 Min.</u>	<u>1 Stunde</u>
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
Keine (Kontrolle)	12.000	15.000

Es ist zu bemerken, daß andere medizinische Handschuhe, einschließlich Operations- und Untersuchungshandschuhe, die aus anderen Materialien,

wie z.B. Polyurethan, Polyäthylen, Polypropylen und Polyvinylacetat hergestellt sind, dem Verfahren dieser Erfindung gemäß beschichtet werden können.

Es ist ferner zu bemerken, daß die antimikrobiellen Pulver und Körperpuder sowohl bei dem Trockenpulververfahren als auch bei dem sogenannten Naßpulververfahren mit Benutzung einer Trägersubstanz so wie Äthanol, separat und in jeder beliebigen Reihenfolge aufgetragen werden können.

#### Beispiel 22

Dieses Beispiel veranschaulicht das Beschichten von medizinischen Handschuhen mit einer wäßrigen Silikonemulsion enthaltenden Beschichtungszusammensetzung.

15 g eines Körperpuders auf Stärkebasis werden in 50 ml entionisiertem Wasser suspendiert. Die Suspension wird dann mit 44,5 ml entionisiertem Wasser, das 2 g mikronisiertes Silbersulfadiazin in Suspension enthält, gemischt. Dieser Mischung wird 0,5 cc L.E. 46, einer Silikonemulsion, die 35% Dimethylsiloxan enthält und von der Dow Corning Company vertrieben wird, hinzugegeben. Schließlich werden 5 cc 20% Chlorhexidylglukonat in Wasser hinzugegeben, und die Mischung wird gerührt, um eine einheitliche Suspension aufrecht zu erhalten.

Gewaschene Latexhandschuhfinger werden in die Mischung getaucht und eine Minute lang an der Luft getrocknet, um eine haftende, infektionsresistente Beschichtung zu ergeben.

#### Beispiel 23

Harnwegkatheter aus Latex wurden mit Beschichtungen versehen, die eine Reihe antimikrobieller Mittel umfaßten. Eine Beschichtungslösung wurde vorbereitet, die 6% Dow

Pellethane® 80AE in einem 5% NEP und 95% THF enthaltenden Lösemittel enthielt. Die Katheter wurden in die Lösung getaucht, um eine einheitliche Beschichtung zu ergeben, und 24 Stunden lang getrocknet, um das Lösemittel zu entfernen. Das Silbersalz sowie das CHA wurden bei einem Gehalt von 2% verwendet. Alle Silbersalze wurden in sehr fein zerkleinerter Form verwendet, entweder durch Mahlen in einem Mörser, oder durch Ankauf von mikronisiertem Material. Drei 1 cm Segmente jedes Katheters wurden in die Mitte von Blutagarplatten gegeben, die mit  $10^4$  CFU einer 1:1 Mischung von Staph. epi und E. coli inokuliert waren, ein Segment pro Platte, und die Hemmungszone wurde nach 24 Stunden Inkubation bei 37°C gemessen. Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle XX angegeben.

TABELLE XX

Antibakterielle Wirksamkeit von mit Wirkstoff beschichteten Harnwegkathetern gegen Staph. epi und E. coli

<u>Wirkstoff auf Katheter</u>	<u>Hemmungszone (mm), Tage</u>					
	<u>Tage</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
Silberacetat + CHA	20	21	14	14	12	12
Silberbenzoat + CHA	18	20	12	13	13	14
Silbercarbonat + CHA	20	23	19	12	13	13
Silberjodat + CHA	18	20	15	14	14	15
Silberlaurat + CHA	22	24	19	18	18	17
Silberprotein + CHA	26	26	15	16	16	17
Silberpalmitat + CHA	26	26	23	18	18	18
Silberchlorid + CHA	20	15	14	15	15	15
Silberoxid + CHA	22	25	15	14	15	15
Silbersulfadiazin + CHA	20	15	15	15	16	16

Silbertannat + CHA

20

-\*

- \* Experiment nach 1 Tag abgebrochen, weil die Beschichtung eine schlechte Qualität aufwies.

#### Beispiel 24

IV-Katheter aus Pellethane® 2363-90A wurden mit Beschichtungen versehen, die eine Reihe antimikrobieller Mittel umfaßten. Eine Beschichtungslösung wurde vorbereitet, die 6% Dow Pellethane® 2363-80AE und den Wirkstoff in einem 5% N-Äthyl-2-pyrrolidon (NEP) und 95% Tetrahydrofuran (THF) enthaltenden Lösemittel enthielt. Das Silbersalz wurde bei einem Gehalt von 2% verwendet. Die Katheter wurden in die Lösung getaucht, um eine einheitliche Beschichtung auf der Vorrichtung zu ergeben, und danach 24 Stunden lang getrocknet, um das Lösemittel zu entfernen.

Drei 1 cm Segmente jedes Katheters wurden in die Mitte von Blutagarplatten gegeben, die mit  $10^4$  CFU Staph. aureus inokuliert waren, ein Segment pro Platte, und die Hemmungszone wurde nach 24 Stunden bei 37°C gemessen. Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle XXI angegeben.

#### TABELLE XXI

Antibakterielle Wirksamkeit von mit Wirkstoff beschichteten  
IV-Kathetern gegen Staph. aureus

<u>Wirkstoff auf Katheter</u>	<u>Hemmungszone (mm)</u>				
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
Silberacetat + CHA	18	11	11	14	11
Silberbenzoat + CHA	18	11	11	14	11
Silbercarbonat + CHA	17	12	17	13	13
Silberjodat + CHA	18	12	17	12	8
Silberlaurat + CHA	25	13	21	15	12

Silberprotein + CHA	19	11	12	12	9
Silberchlorid + CHA	18	11	17	13	13
Silberoxid + CHA	20	10	13	12	14
Silbersulfadiazin + CHA	16	11	15	14	13
Silbertannat + CHA	19	-	-	-	-*

- \* Experiment nach 1 Tag abgebrochen, weil die Beschichtung eine schlechte Qualität aufwies.

#### Beispiel 25

IV-Katheter aus Pellethane® 2363-90A wurden mit Beschichtungen versehen, die eine Reihe antimikrobieller Mittel umfaßten. Eine Beschichtungslösung wurde vorbereitet, die 6% Dow Pellethane® 2363-80AE und den Wirkstoff in einem 5% N-Äthyl-2-pyrrolidon (NEP) und 95% Tetrahydrofuran (THF) enthaltenden Lösemittel enthielt. Das Silbersalz wurde bei einem Gehalt von 2% verwendet. Die Katheter wurden in die Lösung getaucht, um eine einheitliche Beschichtung auf der Vorrichtung zu ergeben, und danach 24 Stunden lang getrocknet, um das Lösemittel zu entfernen.

1 cm Segmente jedes Katheters wurden in TSB getränkt und bei 37°C in einem Wasserbadschüttler inkubiert. Nach Abständen von 0, 3, 6, 9 und 12 Tagen wurden 3 Segmente aus jeder Gruppe entnommen, in die Mitte von Blutagarplatten gegeben, die mit  $10^4$  CFU Staph. aureus inokuliert waren, ein Segment pro Platte, und die Hemmungszone wurde nach 24 Stunden bei 37°C gemessen. Die Ergebnisse, ausgedrückt als Durchschnitt von 3 Bestimmungen, sind in der nachstehenden Tabelle XXII angegeben.

TABELLE XXII

Antibakterielle Wirksamkeit von mit Wirkstoff beschichteten  
IV-Kathetern gegen Staph. aureus  
in Anwesenheit von Trypticase-Sojabröhe

<u>Wirkstoff auf Katheter</u>	<u>Hemmungszone (mm)</u>			
	<u>3</u>	<u>6</u>	<u>9</u>	<u>12</u>
Silberacetat + CHA	15	11	12	10
Silberbenzoat + CHA	13	10	12	12
Silbercarbonat + CHA	14	13	13	12
Silberjodat + CHA	15	15	10	10
Silberlaurat + CHA	26	15	15	15
Silberprotein + CHA	15	12	15	15
Silberpalmitat + CHA	26	15	15	17
Silberchlorid + CHA	20	13	13	14
Silberoxid + CHA	13	13	12	12
Silbersulfadiazin + CHA	19	14	12	12
Kupfer(I)-oxid	4	0	0	0

Beispiel 26

IV-Katheter aus Pellethane® 2363-90A wurden mit Beschichtungen versehen, die eine Reihe antimikrobieller Mittel umfaßten. Eine Beschichtungslösung wurde vorbereitet, die 6% Dow Pellethane® 2363-80AE und den Wirkstoff in einem 5% N-Äthyl-2-pyrrolidon (NEP) und 95% Tetrahydrofuran (THF) enthaltenden Lösemittel enthielt. Das AgSD war mikronisiert; das Silbercarbonat wurde im Mörser gründlich gemahlen, um eine sehr kleine Partikelgröße zu erhalten. Die Katheter wurden in die Lösung getaucht, um eine einheitliche Beschichtung auf der Vorrichtung zu ergeben, und danach 24 Stunden lang getrocknet, um das Lösemittel zu entfernen.



Drei 1 cm Segmente jedes Katheters wurden dem in Beispiel 26 angegebenen Verfahren nach behandelt und geprüft. Die Ergebnisse, die dabei erzielt wurden, als maximale Zeitdauer der Aufrechterhaltung der Aktivität, sind in der nachstehenden Tabelle XXIII angegeben.

TABELLE XXIII

Aufrechterhaltung der antibakteriellen  
Wirksamkeit von mit verschiedenen Wirkstoffen  
beschichteten Kathetern (Polyurethan IV) in  
TSB Kultur (10<sup>4</sup> Staph. aureus)

<u>Wirkstoffe in Beschichtungslösung</u>	<u>Tage der Aktivität</u>
Keine	0
AgSD + CHA (1% + 1%)	5
Silbercarbonat + CHA (1% + 1%)	5

Selbstverständlich sind die vorstehend beschriebenen Ausführungsformen nur Beispiele der Anwendung der Grundlagen der Erfindung. Zahlreiche andere Anordnungen, Verfahrensweisen oder Zusammensetzungen können durch Fachkundige ausgearbeitet werden, ohne dadurch den Gedanken und den Umfang der Erfindung zu verlassen.

0 32842-1

-1-

**PATENTANSPRÜCHE:**

1. Verfahren zur Vorbereitung einer infektionsresistenten Oberfläche, dadurch gekennzeichnet, daß eine Beschichtungsträgersubstanz vorbereitet wird, indem ein matrixbildendes polymeres Material, das aus der aus biomedizinischem Polyurethan, biomedizinischen Silikonen und biologisch abbaubaren Polymeren und deren Kombinationen bestehenden Gruppe gewählt wird, in mindestens einem Lösemittel für diese vorbereitet wird, ein ein Silbersalz und ein Biguanid enthaltendes antimikrobielles Mittel in die Beschichtungsträgersubstanz eingemischt wird, um eine Beschichtungszusammensetzung zu bilden, die Oberfläche mit der Beschichtungszusammensetzung beschichtet wird, und die Beschichtung getrocknet wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das matrixbildende polymere Material biomedizinisches Polyurethan darstellt, vorzugsweise bei einer Konzentration im Bereich zwischen 1 und 10%.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das matrixbildende polymere Material eine Mischung aus biomedizinischem Silikon und einem biologisch abbaubaren Polymer, vorzugsweise Poly(milchsäure) bei einer Konzentration im Bereich zwischen 0,2 und 2%, darstellt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das matrixbildende polymere Material eine Mischung aus biomedizinischem Silikon und biomedizinischem Polyurethan darstellt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösemittel aus der aus Essigsäure, Methylacetat, Dimethylacetamid, Äthyl-2-pyrrolidon, N-(2-Hydroxyäthyl)-2-pyrrolidon, N-Cyclohexyl-2-pyrrolidon und deren Kombinationen bestehenden Gruppe gewählt wird.

6. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das besagte Silbersalz aus der aus Silberacetat, Silberbenzoat, Silbercarbonat, Silberjodat, Silberjodid, Silberlactat, Silberlaurat, Silbernitrat, Silberoxid, Silberpalmitat, Silberprotein und Silbersulfadiazin bestehenden Gruppe gewählt wird.

7. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Biguanid ein Chlorhexidinsalz ist und vorzugsweise aus der aus Chlorhexidinacetat, Chlorhexidinglukonat, Chlorhexidinhydrochlorid und Chlorhexidinsulfat bestehenden Gruppe gewählt ist.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das antimikrobielle Mittel eine Kombination aus Silbersulfadiazin und einem Chlorhexidinsalz, vorzugsweise Chlorhexidinacetat, darstellt.

9. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche eine Oberfläche von einer medizinischen Vorrichtung, wie z.B. einem Katheter, einem Kontrazeptivum, einem Kondom, einem medizinischem Handschuh, einem Wundverband, einer Wundklammer, einem orthopädischen Implantat, einem Nahtmaterial, einem Arterientransplantat oder einem Leistenbruchpflaster darstellt.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die besagte Oberfläche dazu beabsichtigt ist, mit unter Pflege stehenden Patienten in Kontakt zu kommen, wie z.B. die Oberfläche von einer Bettschüssel, einer Tischfläche, einem Krankenbett, die Oberfläche von einem chirurgischen Apparat oder eine Oberfläche in einem Operationssaal.

11. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein antimikrobielles Mittel in der

Beschichtungsträgersubstanz gelöst oder suspendiert ist.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein antimikrobielles Mittel in einem mit dem Lösemittel für das matrixbildende polymere Material mischbaren Lösemittel gelöst und nachträglich in die Beschichtungsträgersubstanz eingemischt wird.

13. Verfahren zur Vorbereitung einer infektionsresistenten Oberfläche, dadurch gekennzeichnet, daß eine erste Beschichtungsträgersubstanz vorbereitet wird, indem ein biomedizinisches Polyurethan in ein dafür geeignetes Lösemittel, sowie wahlweise von 0,2 bis 2% Polymilchsäure dispergiert wird, und ein ein Silbersalz und ein Biguanid enthaltendes antimikrobielles Mittel darin eingemischt wird; daß eine zweite Beschichtungsträgersubstanz vorbereitet wird, indem ein biomedizinisches Silikon in einem dafür geeigneten Lösemittel dispergiert wird, vorzugsweise bei einer Konzentration von 0,5 bis 5%; daß die besagte erste Beschichtungsträgersubstanz auf die Oberfläche aufgetragen wird und darauf eine anhaftende erste Beschichtung bildet; und daß die besagte zweite Beschichtung über die besagte erste Beschichtung aufgetragen wird, um eine zweite, an die besagte erste Beschichtung haftende Beschichtung zu bilden.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß das besagte antimikrobielle Mittel ein Chlorhexidinsalz, vorzugsweise Chlorhexidinacetat bei einem Gehalt im Bereich zwischen 0,5 und 3% und Silbersulfadiazin bei einem Gehalt im Bereich zwischen 0.5 und 5% darstellt.

15. Verfahren nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß die erste

Beschichtungsträgersubstanz ferner ein biologisch abbaubares Polymer enthält.

16. Infektionsresistente Beschichtungszusammensetzung, die eine ein biomedizinisches Polyurethan in mindestens einem dafür geeigneten Lösemittel enthaltende Beschichtungsträgersubstanz sowie ein ein Silbersalz und ein Biguanid enthaltendes antimikrobielles Mittel enthält.

17. Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das antimikrobielle Mittel aus einer Kombination von Silbersulfadiazin und Chlorhexidinacetat besteht.

18. Verfahren zur Imprägnierung von medizinischen Vorrichtungen aus Schaum-PTFE, besonders Gefäßtransplantaten, das beinhaltet, daß eine Beschichtungsträgersubstanz, die biomedizinisches Polyurethan und ein biologisch abbaubares Polymer, vorzugsweise Poly(milchsäure), in einem dafür geeigneten Lösemittel enthält, zusammen mit mindestens einem Mitglied einer aus Chlorhexidin und dessen Salze bestehenden Gruppe und Piperacillin als antimikrobielle Mittel, vorbereitet, das besagte Transplantat unter reduziertem atmosphärischen Druck mit der Beschichtungsträgersubstanz in Kontakt gebracht und das behandelte Transplantat getrocknet wird.

19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtungsträgersubstanz 0,25 bis 1% biomedizinisches Polyurethan, 0,25 bis 1% Poly(milchsäure), 1% Chlorhexidinacetat und 3% Piperacillin in einem aus 25% N-Äthyl-2-pyrrolidon und 75% Tetrahydrofuran bestehenden Lösemittel enthält.

20. Gefäßtransplantat aus Schaum-PTFE, bei dem ein bedeutender Anteil der Zwischenräume eine Beschichtungszusammensetzung enthält, die einen Gewichtsteil biomedizinisches Polyurethan, einen Gewichtsteil Poly(milchsäure), einen Gewichtsteil

Chlorhexidinacetat und drei Gewichtsteile Piperacillin enthält.

21. Verfahren zur Vorbereitung einer infektionsresistenten medizinischen Vorrichtung, das beinhaltet, daß

(a) eine Mischung aus Silber oder einem Silbersalz wie z.B. Silbersulfadiazin oder Silbercarbonat und einem Biguanid vorbereitet wird; und

(b) die besagte Mischung auf die Oberfläche einer medizinischen Vorrichtung aufgetragen wird.

22. Verfahren nach Anspruch 21, wobei die Mischung an der Oberfläche der Vorrichtung befestigt wird.

23. Verfahren nach Anspruch 21, wobei die Mischung als Pulver auf die Oberfläche aufgetragen wird.

24. Verfahren nach Anspruch 21, wobei die Mischung als Bestandteil einer polymeren Beschichtung aufgetragen wird.

25. Verfahren zur Vorbereitung einer infektionsresistenten medizinischen Vorrichtung, das beinhaltet, daß

(a) eine Mischung aus

(i) einer aus der aus Chlorhexidin und dessen Salze bestehenden Gruppe gewählten Substanz; und

(ii) einem aus der aus Silbersulfadiazin, Silberacetat, Silberbenzoat, Silberjodat, Silberlaurat, Silberprotein, Silberchlorid, Silberpalmitat, Silberoxid, Silbercarbonat und Silbernitrat bestehenden Gruppe gewählten Silbersalz vorbereitet wird; und

(b) die Mischung auf die Oberfläche einer medizinischen Vorrichtung aufgetragen wird.

26. Verfahren zur Vorbereitung einer infektionsresistenten medizinischen Vorrichtung, das beinhaltet, daß

(a) eine Mischung aus Chlorhexidinacetat und Silbersulfadiazin in einem Gewichtsverhältnis zwischen 1:9 und 9:1 vorbereitet wird; und

(b) die Mischung auf die Oberfläche einer medizinischen Vorrichtung aufgetragen wird.

27. Verfahren nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung bei einem Gehalt von 10 bis 70 Gew.-% in einer Beschichtung auf der Oberfläche vorhanden ist.

28. Verfahren nach Anspruch 21, das beinhaltet, daß

(a) eine pulverförmige Mischung aus

(i) einem Mitglied der aus Chlorhexidin und dessen Salze bestehenden Gruppe; und

(ii) einem aus der aus Silbersulfadiazin, Silberoxid, Silbercarbonat und Silbernitrat, Silberacetat, Silberbenzoat, Silberjodat, Silberlaurat, Silberprotein, Silberchlorid, Silberpalmitat bestehenden Gruppe gewählten Silbersalz vorbereitet wird;

(b) die Oberfläche einer medizinischen Vorrichtung so behandelt wird, daß sie mindestens etwas haftend wird; und

(c) die besagte pulverförmige Mischung auf die Oberfläche der medizinischen Vorrichtung aufgetragen wird, auf eine solche Weise, daß Haftung des Pulvers an der Oberfläche stattfindet.

29. Verfahren nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, daß die medizinische Vorrichtung ein Handschuh ist, wie z.B. ein Latexhandschuh.

30. Verfahren nach Anspruch 29, wobei der Handschuh ein thermoplastisches Latex darstellt und dadurch gekennzeichnet, daß das Pulver auf den Handschuh zu einer Zeit im Herstellungsprozess aufgetragen wird, zu der die Handschuhoberfläche weich ist, wodurch die Pulverteilchen an der Handschuhoberfläche haften.

31. Verfahren nach den Ansprüchen 28, 29 oder 30, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung durch Sprühen einer trockenen, pulverförmigen Mischung aus

Körperpuder, einem Silbersalz und einem Biguanid aufgetragen wird.

32. Verfahren nach Anspruch 28 oder 29, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung dadurch aufgetragen wird, daß die Vorrichtung in eine wässrige oder alkoholische Aufschlämmung aus Körperpuder, einem Silbersalz und einem Biguanid getaucht wird.

33. Verfahren zur Verleihung von Infektionsresistenz an Schaum-PTFE-Materialien bestehende medizinische Vorrichtungen, das den Schritt beinhaltet, daß eine ein biologisch abbaubares Polymer, ein Silbersalz und ein Biguanid enthaltende Beschichtungsträgersubstanz auf die Vorrichtung aufgetragen wird.

34. Verfahren zur Beschichtung von aus Schaum-PTFE-Materialien bestehenden medizinischen Vorrichtungen, um diesen Infektionsresistenz zu verleihen, das die Schritte beinhaltet, daß die Vorrichtung zunächst in eine Suspension aus Silbersulfadiazid, Chlorhexidinacetat und biologisch abbaubarem Polymer in Alkohol-Tetrahydrofuran (10:90) getaucht wird, und die Vorrichtung dann in einem zweiten Schritt in alkoholische Silbernitratlösung getaucht wird.

35. Verfahren der Ansprüche 1, 3, 4 oder 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtungsträgersubstanz ein bei Raumtemperatur aushärtendes biomedizinisches Silikon enthält.

36. Verfahren der Ansprüche 1, 3, 4 oder 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtungsträgersubstanz eine Mischung aus einem medizinischen Polydimethylsiloxan-Klebstoff und einer ein aminofunktionalisiertes Polydimethylsiloxan-Copolymer und gemischte aliphatische und Isopropanollösemittel enthaltenden Silikonflüssigkeit enthält.